

Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2016-2017
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadoras:

Pilar López Broseta
Gemma Puig Comas
Laura Borràs Trias



Casos Clínicos de Residentes

EN FARMACIA

HOSPITALARIA

Curso de formación continuada 2016-2017
de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Coordinadoras

Pilar López Broseta

Vocal de residentes de la SCFC (2016-2018)

Gemma Puig Comas

Vocal de residentes de la SCFC (2017-2019)

Laura Borràs Trias

Vocal de la SCFC



El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizados de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2018 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).
Berruguete 50. 08035 Barcelona.

ISBN: 978-84-17194-46-8
Depósito Legal: M-19519-2018

PRÓLOGO

Un año más presentamos el libro de los casos clínicos de los residentes de Farmacia Hospitalaria expuestos a lo largo del curso de formación continuada de la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* 2016-2017. Se trata de la sexta edición y, por tanto, nos sentimos orgullosos de una iniciativa ya consolidada gracias al esfuerzo de los distintos vocales de residentes de la Junta de la Sociedad. Quiero agradecer en particular a Elvira Ramió, vocal de residentes entre 2011 y 2012, la iniciativa de proponer a la Junta la recopilación de los casos presentados por los residentes en un libro. Desde entonces Marta Massanés, secretaria técnica de la Sociedad, se ha encargado de consolidarlo asumiendo con profesionalidad e ilusión la coordinación de las siguientes ediciones con los vocales de residentes que sucedieron a Elvira.

Si en la formación pregrado predomina la transmisión de conocimientos, la formación postgrado se basa en un asentamiento de esos conocimientos básicos y en la adquisición de conocimientos especializados, pero sobre todo en el aprendizaje de habilidades y el desarrollo de aptitudes, que son los tres elementos clave de las competencias. Nuestra formación académica fragmentada en la que las diversas disciplinas se estudian de manera aislada no nos prepara para elaborar y entender las historias clínicas de los pacientes. Los conocimientos científicos predominaban sobre el razonamiento clínico. Durante el período de formación sanitaria especializada de postgrado y en particular durante el cuarto año de residencia, con un enfoque claramente clínico, es cuando verdaderamente se percibe el valor de los conocimientos adquiridos en un contexto concreto donde el residente se encontrará ante la necesidad de resolver los problemas farmacoterapéuticos que plantean los pacientes reales. El objetivo en esta etapa es el desarrollo de competencias clínicas por encima de la trans-

misión ordenada de más conocimientos teóricos que, aunque seguirán incorporándose, lo harán de forma no estructurada, al hilo de la necesidad que marquen los casos de los pacientes con los que vaya encontrándose en la práctica diaria. En esta línea, el aprendizaje basado en problemas o casos clínicos, incentiva el desarrollo de una habilidad a partir de problemas o situaciones de salud similares a los que tendrán que enfrentarse en la realidad, y hace que el conocimiento se recuerde e integre mucho mejor que si se adquiere por la exposición de un profesor en un entorno académico.

La tecnología nos ofrece indudablemente la posibilidad de acceder a formación continuada online de gran calidad con interesantes casos clínicos. Sin embargo, la formación presencial aporta el valor añadido del contacto con otras personas con las que compartimos profesión e inquietudes, que viven otras realidades distintas a la nuestra y que, por tanto, pueden enriquecer nuestra visión necesariamente limitada a nuestro contexto profesional concreto. El programa de formación continuada de la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* pretende contribuir a la formación práctica de los futuros especialistas en el desarrollo de sus competencias clínicas mediante la presentación de casos clínicos sin olvidar el desarrollo de sus habilidades comunicativas e interpersonales que resultarán tan importantes en su futuro profesional.

Más allá de este doble objetivo el programa tiene también un importante componente lúdico y de socialización. La época de la residencia es una de las mejores etapas de la vida profesional y ofrece la posibilidad de conocer a personas con las que no coincidimos diariamente, que serán muy útiles e importantes en nuestro futuro profesional y en ocasiones también personal. Con nuestra cita mensual y bajo el lema “el tercer martes de mes nos vemos en La Academia” pretendemos propiciar el intercambio directo de experiencias como parte significativa o complementaria a la formación académica, y contribuir así a generar una cierta red entre los actuales residentes y futuros colegas de profesión.

Quisiera finalmente agradecer a todos los residentes que han aportado casos clínicos, verdaderos protagonistas, su esfuerzo

en la adaptación de los casos al formato de este libro y el cumplimiento de los plazos propuestos necesariamente para coordinar la edición. No podemos tampoco dejar de agradecer a sus tutores su colaboración desinteresada para la elaboración de este libro que esperamos resulte de utilidad a otros compañeros de profesión en su formación

No hay que olvidar que además de la labor asistencial indispensable que realizan los residentes, un aprendizaje de calidad también garantizará en el futuro mejores profesionales, ya que la docencia y la formación continuada son uno de los pilares de nuestro sistema sanitario y un elemento central de la misión de una sociedad científica como la nuestra.

No quiero acabar sin agradecer sinceramente a AstraZeneca el compromiso con la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* en este proyecto desde la primera edición y sin el cual no hubiera sido posible darle continuidad.

Cristina Roure Nuez

Presidenta de la SCFC

SUMARIO

INTRODUCCIÓN	1
--------------------	---

L. Borràs Trias

Caso clínico 1

COMPLICACIONES METABÓLICAS EN UN PACIENTE CON NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA	3
--	---

C. Mariño Fernández, C. Esteban Sánchez

Caso clínico 2

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA, LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO...	11
--	----

C. Chaguaceda Galisteo, H.J. del Río Torres

Caso clínico 3

ABORDAJE DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO	17
---	----

F.J. Parada Saavedra, L. Vállez Valero

Caso clínico 4

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL: ICTUS ISQUÉMICO	27
---	----

S. Marin Rubio

Caso clínico 5

FEOCROMOCITOMA: TORMENTA DE CATECOLAMINAS	37
---	----

L. Borràs Trias, G. Puig Comas

Caso clínico 6

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO...	51
---	----

J. Arrojo Suárez, A. Comes Escoda

Caso clínico 7

PARADA CARDIORRESPIRATORIA IDIOPÁTICA	61
---	----

P. Piera Pérez, C.J. Parramón Teixidó

Caso clínico 8

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO ATÍPICO (SHUa): UN PUNTO DE INFLEXIÓN EN SU PRONÓSTICO	73
---	----

A. Morales Triadó, Á. Díaz Cerveró

Caso clínico 9

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS	85
---	----

V. Aguilera Jiménez, M. Saavedra Mitjans

Caso clínico 10

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	95
---	----

C. Salom Garrígues, X. Sánchez Fresquet

INTRODUCCIÓN

La formación continuada es fundamental en el ámbito sanitario, como en la Farmacia Clínica, donde los cambios y avances son continuos, lo que obliga a mantenerse permanentemente actualizados para garantizar la adquisición de las competencias necesarias para el desarrollo de la mejor atención farmacéutica en los diferentes ámbitos asistenciales.

Por este motivo, uno de los objetivos principales de la *Societat Catalana de Farmàcia Clínica* (SCFC) es fomentar la formación de los farmacéuticos clínicos. En esta línea, la SCFC organiza el Curso Anual de Formación Continuada que consta de sesiones de casos clínicos, presentadas por residentes de Farmacia Hospitalaria, y de sesiones monográficas sobre temas de actualidad y de especial relevancia, realizadas por expertos en la materia.

Cada año se invita a los residentes de los hospitales con docencia FIR de Catalunya a participar en las sesiones de casos clínicos, en las que se presentan tres casos en cada una. Estas sesiones ofrecen una magnífica oportunidad a los residentes para poder estudiar, analizar y profundizar en temas de farmacoterapia a través de una situación vivida en sus hospitales y compartirlo con el resto de compañeros de otros hospitales en la *Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears*. Además, es una herramienta para poder debatir y compartir experiencias y diferentes formas de trabajar entre los compañeros de profesión.

Para seleccionar los temas de los casos clínicos a desarrollar durante el curso se decidió incluir los grandes bloques de farmacoterapia que el *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) plantea en sus programas de formación considerándolo un buen modelo para garantizar la variedad en los temas y tipos de pacientes y que así los asistentes puedan revisar a lo largo

del curso distintas patologías y su abordaje farmacológico. Los 12 temas que se asignan previamente a los participantes son: Aparato Digestivo, Reumatología, Nefrología, Enfermedades Infecciosas, Oncohematología, Neurología, Pediatría, Aparato Respiratorio, Cardiología, Paciente Crítico, Paciente Crónico y Nutrición.

Los casos clínicos expuestos reflejan situaciones habituales de distinta complejidad, que se presentan en diferentes ámbitos asistenciales y áreas médicas, reflejando el trabajo e implicación del farmacéutico en los distintos equipos multidisciplinares. Sirven de herramienta de actualización en temas de farmacoterapia, pero además aportan una visión clínica de los tratamientos, las patologías y las necesidades de los pacientes.

Una vez finalizado el Curso de Formación Continuada, los residentes redactan los casos para posteriormente ser publicados en este recopilatorio. La estructura a seguir se basa en el método SOAP (*Subjective, Objective, Assessment, Plan*), descrito por Lawrence Weed y basado en la historia clínica orientada por problemas o *problem-oriented medical record (POMR)*, que permite la normalización de la metodología para la práctica clínica, siendo una gran oportunidad para desarrollar aptitudes en una metodología de gran impacto en la estandarización de la historia clínica, y en el ámbito farmacéutico, de los problemas farmacoterapéuticos.

El hecho de poder redactar y recopilarlos en un libro es una fabulosa manera de plasmar todo el esfuerzo de los autores, de poder disfrutar de su lectura y de servir como fuente de estudio y de consulta en cualquier momento.

Laura Borràs Trias

lborras@fhag.es

*Vocal de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica
Farmacèutica Hospitalaria. Hospital General de Granollers*

COMPLICACIONES METABÓLICAS EN UN PACIENTE CON NUTRICIÓN PARENTERAL DOMICILIARIA

Cecilia Mariño Fernández, Carla Esteban Sánchez
Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

Revisora

Elisabet Leiva Badosa
Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los pacientes tratados con nutrición parenteral domiciliaria (NPD) requieren un control periódico para evitar las posibles complicaciones asociadas tanto a la NPD como a su patología de base. El caso presentado a continuación pone de manifiesto la dificultad diagnóstica de la acidosis D-láctica, así como la importancia de monitorizar a los pacientes de forma regular y saber instaurar el tratamiento adecuado, que puede ser tanto farmacológico como un ajuste del aporte de macro y micronutrientes en la NPD.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente de 41 años, con antecedentes de alergia a contraste yodado y al látex. No presenta hipertensión arterial, ni dislipemia, ni diabetes mellitus, sin hábitos tóxicos. Como antecedentes, tiene una insuficiencia renal crónica estadio IV y nefrolitiasis.

En el año 1996 sufrió un accidente de tráfico con un traumatismo abdominal que requirió resección intestinal, quedando un remanente de 15 cm de yeyuno y el colon izquierdo. Como consecuencia, desarrolla un síndrome de intestino corto (SIC), haciendo necesario el uso de nutrición parenteral domiciliaria para nutrirse correctamente. Hablamos de SIC cuando se produce una pérdida

igual o superior al 50% del intestino delgado, siendo el intestino delgado remanente inferior a 2 metros en adultos.

Una vez incluido en el programa de NPD y superada la fase adaptativa intestinal, el paciente requiere tratamiento con NPD 5 días a la semana (descansando sábado y domingo) con un volumen de 3 litros y la siguiente composición: 8 g de nitrógeno, 50 g de lípidos (3 días/semana)/0 g de lípidos (2 días/semana), 227/255 g de glucosa; 119 mmol de sodio; 60 mEq de potasio; 10 mmol de fosfato; 5 mmol de magnesio, y 4,6 mmol de calcio.

El paciente se administra las bolsas de nutrición de forma cíclica durante 14 horas, mediante una bomba portátil con mochila que le permite tener mayor movilidad y autonomía.

Primer ingreso. Desde la resección intestinal, el paciente sufre episodios de sensación de mareo con dificultad para deambular que se resuelven en unas 24 horas. En los últimos 2 años ha aumentado la frecuencia de estos episodios, con una buena respuesta al tratamiento con tietilperazina rectal.

Desde hace una semana, presenta mareo con dificultad para articular el lenguaje y para la marcha, náuseas y vómitos que no responde al tratamiento habitual, por lo que acude a Urgencias. Se realiza una tomografía axial computerizada y un electroencefalograma que resultan normales. Además, es valorado por el neurólogo que orienta el diagnóstico como un síndrome vestibular central.

Durante el ingreso, sigue presentando mareos pero sin náuseas y dificultad en el habla. Se pide una analítica completa en la que se observan niveles bajos de vitamina A (1,15 $\mu\text{mol/L}$ [1,55–2,51 $\mu\text{mol/L}$]) y de vitamina E (2,1 $\mu\text{g/ml}$ [5–20 $\mu\text{g/ml}$]) por lo que se inicia tratamiento con vitamina A 50.000 UI/semana y vitamina E 400 UI/24 horas.

Durante uno de los episodios neurológicos (mareo, lentitud en el habla, visión borrosa, sensación nauseosa) se extrae una analítica que muestra una acidosis metabólica no compensada con un pH de 7,251 [7,32–7,42], bicarbonato de 15,2 mmol/L [22–29 mmol/L], presión parcial de CO_2 (pCO_2) 35,8 mmHg [45–55], exceso de base -10,9 mmol/L [-2 - 2] y se inicia tratamiento con bicarbonato 500 mg/24 horas IV.

Dos semanas después, el paciente continúa sufriendo los episodios neurológicos. En la analítica de control, los niveles de vitamina A se han normalizado, los de vitamina E han aumentado a 4,7 µg/ml y además se objetivan niveles bajos de cobre (45 µg/dL [70-140 µg/dL]).

Orientando el déficit de cobre como posible causa del cuadro neurológico, se instaura tratamiento con sulfato de cobre 500 mg/24 horas por vía oral.

En relación a la NPD, se decide junto al Servicio de Farmacia ajustar los requerimientos aumentando el contenido de los elementos traza al doble de forma diaria durante una semana y después a días alternos. El paciente se va de alta con esta nueva formulación.

Un mes después, acude a la visita de control con el neurólogo, en la que explica que sigue presentando los mismos episodios neurológicos, pero con mayor frecuencia e intensidad que antes del ingreso. Se orienta como un cuadro sugestivo de alteración metabólica (dentro de su patología de base) con estudios de neuroimagen normales.

Se realiza una nueva analítica en la que persisten niveles bajos de vitamina E (3,7 µg/ml) y de cobre (58 µg/dL), así como la acidosis metabólica (pH = 7,29; bicarbonato = 20,1 [22-29]; pCO₂ 42,5 mmHg [45-55]; anión GAP = 17,9 mEq/L [8-12]).

Al tratamiento con sulfato de cobre y de vitamina E, se le añade un comprimido de bicarbonato 500 mg al día. La acidosis metabólica se orienta como la consecuencia de la producción de lactato por bacterias intestinales, por lo que se decide disminuir el aporte de hidratos de carbono (HC) de absorción rápida de la dieta e iniciar metronidazol 500 mg/8 horas durante 7 días.

Segundo ingreso. Ante la sospecha de una posible acidosis D-láctica, se ingresa de nuevo al paciente para estudio y se extrae una muestra de sangre para la determinación de D-lactato, siendo una técnica no disponible en España, por lo que se envía a un laboratorio externo del Reino Unido.

Durante el ingreso, el paciente presenta un nuevo episodio neurológico pudiendo observar una disminución del pH a 7,14 durante dicho episodio, siendo de 7,233 una vez finalizado. Esta disminución del pH apoya el diagnóstico de acidosis D-láctica.

Un mes más tarde, se confirman la sospecha diagnóstica con la recepción de los resultados de D-lactato, siendo claramente superiores al límite normal: $> 6.000 \text{ mmol/L}$ [normal < 19].

Problema farmacoterapéutico. Episodio neurológico consistente en:

- Mareo.
- Afasia.
- Ataxia.
- Náuseas.
- Vómitos.

SUBJETIVO

- Mareo.
- Dificultad para hablar.
- Dificultad para la marcha.
- Náuseas y vómitos.

OBJETIVO

- TC craneal y EEG normal.
- Habla ligeramente disártrica.
- Nistagmus rotatorio bidireccional de predominio en mirada a la derecha.
- $\text{pH} < 7,32$.
- Bicarbonato $< 22 \text{ mmol/L}$.
- Déficit de vitaminas y elementos traza.
- D-lactato elevado.

ANÁLISIS

En la fase de mantenimiento o tardía del SIC, predominan las deficiencias de micronutrientes y las complicaciones secundarias. Entre estas últimas destacan la nefrolitiasis por hiperoxaluria, colelitiasis, osteopenia-osteoporosis, hepatopatía crónica, acidosis metabólica crónica y acidosis D-láctica.

La **encefalopatía D-lactato** o *acidosis D-láctica* es un cuadro clínico caracterizado por episodios recurrentes de alteraciones neurológicas y acidosis metabólica grave con anión gap elevado. En pacientes sanos, la glucólisis anaerobia da lugar a

la producción de ácido L-láctico, que en condiciones normales es metabolizado por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). La producción de ácido D-láctico es insignificante, ya que solo es producida por bacterias del colon. Este ácido no puede ser metabolizado por la LDH, pero sí por rutas alternativas en hígado y riñón.

En los pacientes con SIC hay una malabsorción de HC en el intestino delgado, por lo que llega al colon una cantidad excesiva de HC fermentables. Esto provoca un aumento de la producción de ácidos orgánicos (ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta) que disminuyen el pH de la luz intestinal, propiciando un cambio en la flora intestinal normal. El crecimiento de bacterias acidorresistentes generadoras de ácido D-láctico junto a un metabolismo deficiente (insuficiencia hepática o renal, como en el caso de nuestro paciente) da lugar a la acidosis D-láctica.

El **diagnóstico** se basa en la sospecha clínica (síntomas neurológicos) y se confirma mediante pruebas de laboratorio:

- Presencia de acidosis metabólica con anión gap elevado.
- L-lactato sérico: puede estar elevado pero suele ser normal.
- Aumento de la concentración plasmática de D-lactato: los tests de laboratorio de rutina están diseñados para detectar solo L-lactato, por lo que es necesario enviarlo a un laboratorio extranjero. Durante los episodios neurológicos, los niveles plasmáticos de D-Lactato aumentan, pero disminuyen rápidamente con la resolución de los síntomas, haciendo que el diagnóstico bioquímico sea complicado.

En cuanto a la **clínica**, puede presentarse una gran variedad de anomalías neurológicas:

- Alteraciones del estado mental (desorientación, confusión, dificultad en la concentración, somnolencia, etc., pudiendo llegar hasta el coma).
- Debilidad.
- Incoordinación motora.
- Irritabilidad.

Se presenta de forma episódica tras la ingesta de alimentos con alto contenido en HC (especialmente azúcares simples) y tiene una duración desde unas pocas horas a varios días.

El **tratamiento** de un episodio agudo consiste en:

- Restricción de HC de la dieta.
- Corrección de la acidosis: bicarbonato y rehidratación (evitando el suero Ringer lactato, por su aporte de lactato: 28 mEq/L).
- Antibiótico por vía oral para reducir el número de bacterias productoras de D-lactato: clindamicina, tetracilina, metronidazol, neomicina, vancomicina o kanamicina.
- Tiamina endovenosa.
- En casos extremos se puede realizar hemodiálisis para aclarar rápidamente el D-lactato.

Una vez recuperado el episodio agudo y para evitar futuras recurrencias se recomienda tomar las siguientes medidas:

- Restricción de HC de la dieta, principalmente azúcares simples (son metabolizados a D-lactato más rápido que los HC complejos).
- Limitar fuentes exógenas de D-lactato (Ringer lactato), algunas comidas fermentadas (yogurt, chucrut), encurtidos, propilenglicol, etc.
- Promover y mantener una flora intestinal en la que predominen bacterias que no producen D-lactato mediante el uso de antibióticos orales y probióticos (cepas no productoras de D-lactato como *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium bribe*).
- En algunos casos puede ser necesaria la cirugía: revertir un by-pass yeyunoileal, elongación del intestino o pequeños trasplantes de intestino en SIC.

PLAN

En el caso de nuestro paciente, una vez diagnosticada la acidosis D- láctica, se decide ingresarlo de forma programada en el Servicio de Endocrinología para estudio, e iniciar ingesta oral personalizada a base de una dieta rica en proteínas y pobre en HC.

También se interconsulta al Servicio de Infecciosos, que decide iniciar tratamiento antibiótico con neomicina 1 g/24 h oral durante 3 semanas, para disminuir la cantidad de bacterias colónicas capaces de producir D-lactato.

En relación a la NP, se decide con el Servicio de Farmacia mantener su administración con su dispositivo de mochila en vez de

la bomba convencional, de 20 h a 14 h del día siguiente, y con la siguiente composición: 6 g de nitrógeno, 50 g de lípidos (3 días/semana)/0 g de lípidos (2 días/semana), 227 g de glucosa, 118 mmol de sodio, 60 mEq de potasio; 10 mmol de fosfato; 5 mmol de magnesio, y 4,6 mmol de calcio.

CONCLUSIONES

- Un programa de NPD requiere un equipo multidisciplinar para un adecuado tratamiento del paciente.
- Los pacientes incluidos en el programa de NPD requieren controles regulares, siendo necesario ajustar los aportes de macro y micronutrientes de forma individualizada según los parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos.
- Es importante conocer las posibles complicaciones de la NPD para prevenirlas y diagnosticarlas a tiempo.
- La acidosis D-láctica es un síndrome neurológico raro que puede ocurrir desde varios meses a años tras la instauración del SIC, siendo más habitual en la fase de mantenimiento.
- Su diagnóstico es difícil, requiriendo un análisis de la clínica junto a pruebas de laboratorio, y en muchas ocasiones es tardío.
- Su principal tratamiento consiste en la reducción de HC de la dieta, corrección de la acidosis y tratamiento antibiótico por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tapia Guerrero M.J et al. Ácidos D-lácticos secundarios a síndrome de intestino corto. *Nutr Hosp*. 2010;25(5):864-866.
2. Pironi L et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition* 35 (2016) 247e307.
3. Guía de Nutrición Parenteral Domiciliaria en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Sanidad 2006.

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA, LA ENFERMEDAD DEL SUEÑO

Cristian Chaguaceda Galisteo, Héctor José del Río Torres
Hospital Clínic, Barcelona

Revisora

Dolors Soy Muner
Hospital Clínic, Barcelona

DESCRIPCIÓN DE UN CASO

La tripanosomiasis humana africana (HAT), también conocida como enfermedad del sueño, está causada por protozoos del género *Trypanosoma brucei*. Existen dos formas de presentación: una más aguda endémica del este de África causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense* y una forma más crónica localizada en el centro-oeste del continente africano causada por *Trypanosoma brucei gambiense*⁽¹⁾. Estas dos especies son morfológicamente indistinguibles, siendo transmitidas por la mosca del género *Glossina*, más comúnmente conocida como mosca tsé-tsé. La enfermedad se presenta en dos fases, una fase temprana (fase I), en la cual los síntomas se deben a la elevada parasitemia y la producción de anticuerpos, y una fase más tardía (fase II) en la cual hay afectación del sistema nervioso central que se caracteriza por un número de células en líquido cefalorraquídeo (LCR) > 5 cél/microL. Durante el ciclo de vida, se produce una variación periódica de los antígenos de superficie del parásito, permitiendo una evasión del sistema inmune. Esto produce oleadas de parasitemia durante la infección. Cada vez que el huésped empieza a sintetizar una respuesta inmune, el parásito cambia sus antígenos de superficie, dando lugar a una activación inespecífica policlonal de células B. Esta activación induce una producción de grandes cantidades de IgM e IgG, dando lugar a la formación

de inmunocomplejos que son los causantes de muchos de los síntomas inflamatorios y de inmunosupresión⁽²⁾.

Solo un número limitado de fármacos están disponibles para el tratamiento de la HAT y actualmente no existe vacuna. El tratamiento durante la fase I puede realizarse con dos fármacos: suramina (Germamine^{®(3)}), una naftilurea polisulfonada para tratar el *T. b. rhodesiense*, y pentamidina, una diamina aromática utilizada para tratar el *T.b. gambiense*. La suramina es una molécula altamente cargada (cargas positivas) por lo que no atraviesa la barrera hematoencefálica, no siendo efectiva en la fase II de la enfermedad. Para la fase II, el derivado órgano-arsenical melarsoprol (Arsobal^{®(4)}) es el único fármaco disponible para tratar el *T.b. rhodesiense*, mientras que para el *T. b. gambiense* se dispone además de la eflornitina.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El 31 de agosto de 2015 una mujer de 49 años acudió a la consulta de Medicina Tropical tras presentar un cuadro de fiebre y malestar general. Como antecedentes personales solo destacaba un hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. Durante un viaje a la India en 2011 fue diagnosticada de dengue tras un episodio no complicado y autolimitado de fiebre.

La paciente regresaba de un viaje a Tanzania donde había visitado diferentes parques nacionales del Norte de Tanzania (Arusha National Park, Babati Lake, Serengeti National Park). La paciente refería haber tenido un buen estado general durante el viaje, habiendo recibido todas las vacunas necesarias y cumpliendo la profilaxis contra la malaria con Malarone[®]. Refiere numerosas picaduras de mosquito durante el viaje.

Dos días previos a su ingreso, la paciente acudió al hospital por presentar fiebre termometrada de 39°C de menos de 24 horas de evolución, con mialgias y sin otros síntomas de interés. A la exploración física se observó picadura por artrópodo en el cuello sin adenopatías ni claro chancro. En la analítica únicamente destacaba un valor de plaquetas de $124 \times 10^9/L$. Se tomaron hemocultivos, se realizó la reacción en cadena de la polimerasa para dengue y chikungunya, y se realizó una gota

gruesa, resultando todas negativas. Se orientó como síndrome febril de origen desconocido del viajero y se le volvió a citar para seguimiento en 48 horas.

Tras 48 horas la paciente persistía con el cuadro febril. A la exploración física se observó empeoramiento de la picadura late-roccervical izquierda con progresión a chancro claro de 2,5 x 2,5 cm, sugestivo de tripanosomiasis africana.

Se le realizó una nueva analítica observando empeoramiento claro con una proteína C reactiva (PCR) de 3,42 mg/dL (valor de referencia (VR): < 1,00 mg/dL), elevación de la aspartato y alanina transaminasas cuatro veces por encima del límite superior normal (ASAT y ALAT 159 U/L y 207 U/L, respectivamente, VR: 5-40 U/L). Se realizó punción y aspiración del material del chancro que al microscopio se observó la presencia de parásitos flagelados compatibles con tripanosomas. Además presentaba alteración del hemograma con una leucopenia y plaquetopenia de $55 \times 10^9/L$. Se le realizó una punción lumbar que mostró 10 células nucleadas y 40 hematíes. Ante estos hallazgos se decide el ingreso en el área de vigilancia intensiva (AVI) para monitorización clínica y de los potenciales efectos adversos de los antiparasitarios.

PLAN FARMACOTERAPÉUTICO

La suramina es un fármaco sumamente tóxico, por lo que debe administrarse siempre bajo supervisión médica. Inhibe enzimas esenciales del parásito relacionadas con el metabolismo energético, membrana plásmatica y tracto digestivo, induciendo la destrucción de sus orgánulos y su lisis⁽³⁾.

La administración de suramina requiere la administración de una dosis de tolerancia para detectar una posible reacción de hipersensibilidad. Una pequeña proporción de individuos pueden mostrar una reacción idiosincrásica inmediata a la inyección de suramina, que cursa con urticaria, convulsiones y choque. Para ello se administra vía endovenosa una dosis de 100 mg de suramina durante 3 minutos. Si se tolera, se procede a la administración de la dosis completa: 900 mg diluidos en 500 mL de suero fisiológico en infusión endovenosa de 4 horas. La pauta habitual es de 1 g los días 1, 3, 7, 14 y 21. Los efectos adversos son frecuentes,

principalmente la nefrotoxicidad debido a que el fármaco tiende a acumularse en las células del túbulo renal proximal⁽³⁾.

En este caso se administró la dosis de tolerancia sin incidencias y se procedió a la infusión del resto de la dosis. Al día siguiente la paciente estaba orientada y con buen estado general. El chancro de inoculación se mantenía indurado, con adenomegalias latero-cervicales. Ante la sospecha de una posible afectación del SNC se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) y una nueva punción lumbar (PL). La RMN mostró alguna pequeña imagen inespecífica, sin hematomas ni edema cerebral. La nueva PL fue negativa. Por esto y por ausencia de clínica neurológica se descartó una infección del SNC.

Tras la segunda dosis de suramina (día +3), se observó una mejoría evidente tanto de la leucopenia ($30 \times 10^9/L$) como de la plaquetopenia ($48 \times 10^9/L$), manteniéndose la función renal conservada. Sin embargo, presentaba una elevación de las transaminasas (ASAT y ALAT 521 U/L y 496 U/L, respectivamente).

Dada la adecuada evolución de la paciente, ésta fue trasladada a una sala convencional para completar el tratamiento. Tras la tercera dosis (día +7) las analíticas mostraron mejoría de la leucopenia y de la plaquetopenia, mientras que el perfil hepático se mantuvo con valores elevados (ASAT y ALAT 137 U/L y 408 U/L, respectivamente). Por la buena respuesta al tratamiento y la negativización de parásitos en tres frotis sanguíneos (días +3, +5 y +6 postratamiento) se decidió el alta hospitalaria el día +9 tras su ingreso, citando a la paciente en el hospital de día para completar las dos últimas dosis de suramina (días +14 y +21).

Al final del tratamiento se observó una respuesta excelente al tratamiento, con una reducción muy significativa del chancro de inoculación y de las adenopatías, y con disminución de los valores de transaminasas hasta valores normales⁽⁵⁾.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad de sueño afecta aproximadamente a 30 países del África subsahariana. La República Democrática del Congo, Sudán del Sur, Angola y la República del África Central están particularmente afectados por *T.b. gambienses*, mientras que en

Tanzania, Malawi y Zambia, se describen casos de *T. b. rhodesiense*⁽⁶⁾. El hecho de que países de estas zonas sean destinos turísticos emergentes, aumenta el riesgo de los viajeros a ser expuestos a esta enfermedad. Debido a la alta varibilidad antigénica del parásito no existe vacuna disponible, por lo que la única medida preventiva para evitar la enfermedad del sueño es evitar la picadura de la mosca tsé-tsé. Esta mosca se ve atraída por los colores oscuros, especialmente azul y negro. Utilizar repelentes, evitar vestir ropa oscura y viajar con las ventanillas subidas cuando se viaja en coche son algunas medidas eficaces y sencillas⁽⁷⁾.

La tripanosomiasis humana africana es una enfermedad rara en nuestro entorno, por lo que existe poca experiencia en cuanto a su manejo. En nuestro caso, tras el diagnóstico de la tripanosomiasis se procedió a la revisión del tratamiento, los principios activos disponibles, qué dosis son las adecuadas, cómo se preparan y administran y qué posibles efectos adversos podían producir, así como su adquisición, tanto de la suramina como del melarsoprol.

Si la paciente hubiese tenido afectación cerebral hubiese entrado en la fase II de enfermedad. Debido a que *T. b. rhodesiense* es resistente a la eflornitina, la única alternativa disponible es el melarsoprol, a pesar de su peligroso perfil de seguridad. La pauta recomendada es de tres series de 3,6 mg/kg/día por 3 días espaciados por intervalos de 7 días. Para reducir el elevado riesgo de encefalopatía, se recomienda administrar 1 mg/kg de prednisolona para reducir el riesgo de mortalidad.

Actualmente existe la posibilidad de adquirir la suramina y el melarsoprol importándolo como medicación extranjera, a través de la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*. Ningún centro hospitalario español disponía de esta medicación en el momento de la aparición del caso previamente descrito, por lo que fue preciso contactar con la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su importación urgente desde Ginebra.

Es crucial estar alerta ante la aparición de cualquier síntoma clínico en viajeros procedentes de determinados lugares del planeta con infecciones parasitarias endémicas, dada la posibilidad de adquisición de cualquier enfermedad infecciosa del área a la que se viaja.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirchhoff LV, Rassi AJ. Chagas Disease and African Trypanosomiasis. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 19a ed. México: McGraw-Hill; 2015 p. 1394-1398.
2. Malvy D, Chappuis F. Sleeping sickness. Clin Microbiol Infect 2011; 17:986.
3. Ficha Técnica de Suramina [internet]: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2012 [consultada 20 setiembre 2015] Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/welcome.do>
4. Ficha Técnica de Melarsoprol [internet]: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2012 [consultada 20 setiembre 2015] Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/welcome.do>
5. Gómez-Junyent J, Pinazo MJ, Castro P, Fernández S, Mas J, Chaguaceda C, et al. (2017) Human African Trypanosomiasis in a Spanish traveler returning from Tanzania. PLoS Negl Trop Dis 11(3): e0005324. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005324>
6. Krishna S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of African tripanosomiasis. En: UpToDate, Post TE (ed). UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 15 de setiembre de 2017)
7. Wolf T, Wichelhaus T, Gottig S, Kleine C, Brodt HR, Just-Nuebling G. Trypanosoma brucei rhodesiense infection in a German traveller returning from the Masai Mara area, Kenya, January 2012. Euro Surveill. 2012;17(10):pii=20114. Disponible online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20114>.

ABORDAJE DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) DESDE LA FARMACIA HOSPITALARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Federico Javier Parada Saavedra, Lucía Vállez Valero
Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida

Revisora

Irene Mangues Bafalluy
Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente de la población occidental, representando al menos un 30% de todas las leucemias. Su incidencia es de 4 casos por cada 100.000 habitantes (España: 6-8 casos/100.000 habitantes). La prevalencia hombre-mujer es 1,7:1. Aunque la mediana de edad en el momento del diagnóstico es superior a 65 años, en gran parte de los pacientes aparece a una edad más temprana.

La LLC aparece como proliferación y acumulación generalmente monoclonal de linfocitos B (LB) maduros no funcionales en sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.

En fases iniciales, un 25% de los pacientes son asintomáticos. Entre los síntomas más frecuentes destacan: linfocitosis, adenopatías y síntomas inespecíficos (astenia, fiebre, pérdida de peso). En fases avanzadas, es frecuente presentar esplenomegalia y

Tabla I. Factores de mal pronóstico de LLC

FACTORES BIOQUÍMICOS		FACTORES GENÉTICOS	
Linfocitos	> 5 x 10 ⁹ /L	IGHV	≤ 2% LB
LDH	> 400 U/mL	Del 11q (ATM)	Presencia
B2mG	> 3,5mg/L	Del 17p (TP53)	Presencia
ZAP70	≥ 20% LB	Trisomía cr.12	Presencia
CD38	≥ 30% LB		

IGHV: región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina.

Tabla II. Clasificación de estadios de LLC

	ESTADIFICACIÓN RAI			ESTADIFICACIÓN RAI		
	0/I	II	III/IV	A	B	C
Linfocitosis	+	+	+	+	+	+
Adenopatía	-	+	+/-	< 3 áreas	≥ 3 áreas	
Organomegalia	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Citopenia*	-	-	+	-	-	+

*Citopenia: Hb ≤ 11 g/dl y/o plaquetas: ≤ 100.000/mcl.

dolor abdominal. Se debe hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades hematológicas que presentan características similares como el linfoma de células del manto, la leucemia de células pilosas y la macroglobulinemia de Waldenström. En las tablas I y II se describen los principales factores de mal pronóstico y las clasificaciones más empleadas para el estadiaje de la enfermedad.

Tabla III. Algoritmo de decisión de tratamiento de primera línea

< 70 AÑOS O > 70 SIN COMORBILIDADES BENEFICIO >> RIESGO	> 70 AÑOS O < 70 CON COMORBILIDADES BENEFICIO > RIESGO	FRÁGILES, GRAN COMORBILIDAD BENEFICIO < RIESGO
Ausencia delección 11q/delección 17p		
• Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR) • Rituximab + bendamustina • Pentostatina + ciclofosfamida + rituximab (PCR)	• Obinutuzumab + clorambucilo • Ofatumumab + clorambucilo • Rituximab + bendamustina • Rituximab + clorambucilo • Rituximab • Cladribina • Ciclofosfamida + prednisona +/- rituximab • Fludarabina +/- rituximab	• Obinutuzumab + clorambucilo • Ofatumumab + clorambucilo • Rituximab + clorambucilo • Rituximab • Corticoides
Delección 11q (buena respuesta a quimioterapia)		
• FCR - Rituximab + bendamustina - PCR • Obinutuzumab + clorambucilo	• Obinutuzumab + clorambucilo • Ofatumumab + rituximab • Rituximab + clorambucilo • Rituximab + bendamustina • Ciclofosfamida + prednisona + rituximab • Clorambucilo • Rituximab	• Clorambucilo +/- rituximab
Delección 17p (baja respuesta a quimioterapia)		
Ibrutinib FCR Obinutuzumab + clorambucilo Alemtuzumab		

Tabla IV. Tratamiento domiciliario

MEDICAMENTO	POSOLOGÍA	INDICACIÓN
Bisoprolol 2,5 mg	1-0-0	Fibrilación auricular paroxística
Acenocumarol 4 mg	Según control hemostasia	Fibrilación auricular paroxística
Lorazepam 1 mg	0-0-1	Insomnio
Paracetamol 1 g	1-1-1 si dolor	Artrosis, osteoporosis

No todo diagnóstico de LLC implica la necesidad de tratar. La selección de pacientes y regímenes de tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad y en el balance riesgo-beneficio del tratamiento. Únicamente se tratarán aquellos pacientes catalogados de alto riesgo y el régimen de tratamiento a seguir dependerá de la edad del paciente, de sus comorbilidades y de si presentan factores de mal pronóstico (Tabla III).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 69 años con los siguientes antecedentes: alergia a sulfamidas, artrosis, osteoporosis, EPOC, fibrilación auricular paroxística e histerectomía con anexectomía. Su tratamiento domiciliario se describe en la tabla IV.

En el año 1998 fue diagnosticada de un síndrome linfoproliferativo crónico de célula B (SLPc-B) de bajo grado que se trató con tres ciclos de fludarabina consiguiéndose remisión a nivel medular. Desde entonces, en seguimiento por Hematología.

En marzo de 2016 acude a la consulta de Hematología donde se objetiva progresión sintomática de la enfermedad hematológica.

Subjetivo: el paciente consulta por cuadro de astenia y disnea de pequeños esfuerzos.

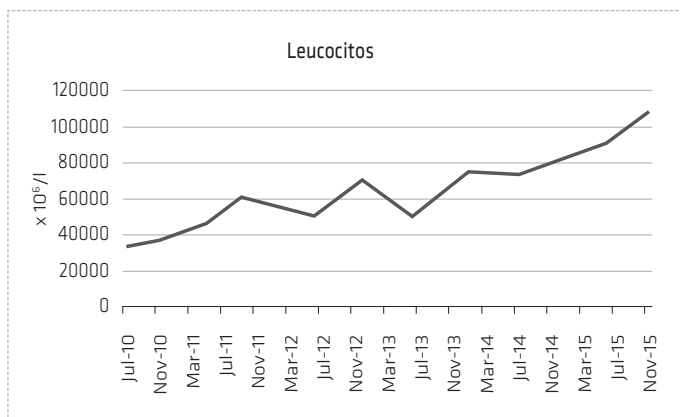


Figura 1. Evolución del número de leucocitos entre 2010-2016.

Tabla V. Parámetros de interés de la analítica al ingreso marzo 2016

PARÁMETRO	VALOR	PARÁMETRO	VALOR
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	111	TP (ratio)	2,12
Neutrófilos (x10 ⁹ /l)	2,23	TP (INR)	2,1
Linfocitos (x10 ⁹ /l)	104	PTTA (s)	44,2
LDH (UI/l)	202	PTTA (ratio)	1,37
CD38	471		

Objetivo: en la analítica se objetiva leucocitosis (Fig. 1), anemia e hipogammaglobulinemia (Tabla V).

Análisis: en base a la sintomatología y a la presencia de linfocitosis con citopenia y LDH superior a 400 UI/ml, siguiendo los criterios de la clasificación de Rai y de Binet, se diagnostica a la paciente de LLC de alto riesgo candidata a recibir tratamiento.

PLAN

1. Iniciar quimioterapia con régimen R-clorambucilo de 28 días hasta un máximo de 6 ciclos: Este régimen se compone de: rituximab 375 mg/m² vía endovenosa (día 1 ciclo 1) seguido de rituximab 500 mg/m² (día 1 del resto de ciclos) y clorambucilo 10 mg/m²/día los días 1 a 7 de cada ciclo.
2. Vigilar aparición de reacciones adversas tras el inicio de la quimioterapia. Para evitar el síndrome de lisis tumoral, se recomienda dividir la dosis de rituximab del ciclo 1 en dos días y administrar de forma concomitante alopurinol 300 mg vía oral. Además, debido al riesgo de reacción infusional por rituximab, se debe administrar al paciente paracetamol 1 g IV, metilprednisolona 40 mg IV y dexclorfeniramina 5 mg entre 30 y 60 minutos antes de cada infusión.
3. Informar del posible aumento inicial del número de linfocitos que puede tener lugar al inicio del tratamiento y que no debe confundirse con un fracaso terapéutico.
4. Informar a la paciente sobre los posibles efectos adversos, recomendando que monitorice sus valores de presión arterial ya que pueden incrementar tras el inicio del tratamiento.
5. Informar a la paciente del riesgo de posibles interacciones con otros medicamentos y productos naturales y la necesidad de contactar con el farmacéutico ante cualquier cambio en su medicación habitual.

EVOLUCIÓN

En el segundo ciclo de tratamiento, durante la infusión de rituximab, la paciente presentó insuficiencia respiratoria, por lo que se decidió suspender rituximab en los ciclos posteriores y continuar únicamente con clorambucilo los días 1-5 de cada ciclo.

Tras el cuarto ciclo, se objetiva mediante estudio FISH la delección 17p en una alta proporción (89%) de los núcleos de linfocitos B estudiados. Ante este factor de mal pronóstico, se decide iniciar tratamiento oral con ibrutinib.

En la consulta externa de farmacia se le explica a la paciente que debe tomarse 3 cápsulas de ibrutinib (420 mg) con o sin comi-

da, una vez al día. Se le explican los principales efectos adversos que pueden aparecer con la toma de la medicación (náuseas, diarreas, erupción cutánea, hemorragia, dolor óseo o articular, fatiga) y la importancia de acudir a Urgencias ante cualquier signo de alarma, como la presencia de fiebre persistente, dificultad para respirar y hematomas.

Se interroga sobre su tratamiento habitual en busca de posibles interacciones y, debido a que la paciente estaba en tratamiento con enoxaparina, se recomienda al servicio de Hematología la monitorización de la paciente por el mayor riesgo de sangrado. Además, se hace hincapié en la importancia de avisar al servicio de Farmacia ante cualquier nueva pauta de tratamiento o a la toma de productos naturales, ya que pueden interaccionar con la medicación. Se desaconseja la toma de zumo de pomelo, hierba de San Juan o hipérico y naranjas amargas debido al riesgo de interacción con ibrutinib, y de vitamina E y omega 3 por su efecto anticoagulante.

Para poder detectar posibles efectos adversos relacionados con la nueva medicación, durante el primer mes de tratamiento se cita a la paciente con mayor periodicidad (semanal o quincenal) y si la tolerancia y la adherencia son buenas se espacian las visitas de forma mensual.

Los primeros días tras al inicio de ibrutinib la paciente refería nicturia y astenia. A los 15 días tuvo que ser ingresada debido a una infección respiratoria que se trató con ceftriaxona. Debido a la presencia de astenia y a la aparición de hematomas en extremidades superiores e inferiores, se decidió suspender el tratamiento con ibrutinib e iniciar medidas de soporte.

DISCUSIÓN

En los últimos años han sido autorizadas nuevas terapias para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de mal pronóstico asociadas a la delección 17p, que contiene el locus del gen TP53. Las dianas más estudiadas son la tirosinquinasa de Bruton (Btk), la fosfatidilinositol-3-kinasa-delta (PI3K δ) y la proteína antiapoptótica bcl-2.

Tanto la Btk como la PI3K δ forman parte de la cascada de señalización intracelular acoplada al receptor de células B (BCR) para mantener la supervivencia, proliferación, migración, metabolismo y liberación de citocinas por el propio linfocito B. Ibrutinib es un inhibidor de Btk e idelalisib un inhibidor de PI3K δ .

En el momento en que se desarrolló el caso clínico, como aún no se había detectado la delección 17p de la paciente, tanto ibrutinib como idelalisib estaban indicados como tratamientos de segunda línea.

Otros posibles tratamientos de la LLC podrían ser venetoclax (inhibidor de antiapoptóticos), aprobado por la EMA en enero de 2017 y de administración oral, y fármacos aún en investigación como las CART cells y checkpoints de la superficie de los linfocitos T.

CONCLUSIÓN

En el manejo de la LLC es importante tener en cuenta que no se debe tratar a todos los pacientes y que el manejo farmacológico antineoplásico se debe establecer en función de las características del paciente. Al iniciar el tratamiento se debe tener en cuenta el síndrome de lisis tumoral y las posibles reacciones infusionales, por lo que debe confirmarse que se administra la adecuada premedicación. Se debe hacer un seguimiento estrecho de los pacientes tras el inicio del tratamiento para detectar posibles efectos adversos e informar al paciente sobre la toma de medicación, sus posibles efectos secundarios, el riesgo de interacciones y la importancia de acudir a Urgencias ante cualquier signo de alarma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Routledge DJM et al. Recent advances in therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2016: Review pp. 1-17.
2. Fancher KM et al. Chronic Leukemias. ASHP for preparing BCOF 2015; 595-613.
3. PrimeView. Chronic Lymphocytic Leukaemia. doi: 10.1038/nrdp.2016.99.
4. Kipps TJ et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers* 2017; Vol 3: pp 1-21. doi: 10.1038/nrdp.2016.96 Published online 19 January 2017.
5. Roos-Weil D, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Time to go past genomics? *Am J Haematol* Vol 91, no 5, May 2016: 518-28.
6. Dighiero G et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Lancet*. 2008;371(march 22):1017-29.

7. Goede V et al. Optimal pharmacotherapeutic management of chronic lymphocytic leukaemia: considerations in the elderly. *Drugs Aging* 2011 Mar 1;28 (3):163-76.
8. ESMO guidelines of chronic lymphocytic leukaemia 2015. *Annals of Oncology* 26 (Suppl 5): v78-84, 2015. Updated 2016 acceso el 29/01/2017 en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>.
9. NCCC guidelines. Guías americanas de linfomas no Hodgkin.
10. García Marco JA et al. Guías de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)* 2013;141(4): 175.e1-175.e8.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL: ICTUS ISQUÉMICO

Sergio Marin Rubio

Consorci Sanitari del Maresme, Servicio de Farmacia, Mataró, Barcelona

Revisor

Lluís Campins Bernadas

Consorci Sanitari del Maresme, Servicio de Farmacia, Mataró, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El ictus pertenece al grupo de las enfermedades vasculares. El ictus se define como un déficit neurológico de más 24 horas de duración como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo en el territorio afectado⁽¹⁾. El ictus aparece de forma brusca causando una reducción de la capacidad funcional y cognitiva o la muerte inmediata del paciente⁽²⁾. El ictus es la primera causa de discapacidad y la segunda causa de demencia⁽³⁾. A nivel mundial, se estima que el ictus podría ser la segunda causa de muerte global⁽⁴⁾.

Aproximadamente el 85% de los ictus son de tipo isquémico y el 15% hemorrágico. Además de la aterosclerosis, en el caso del ictus destaca especialmente el evento embólico como causa etiológica de la enfermedad. El evento embólico acostumbra a originarse como consecuencia de una arritmia cardíaca⁽⁵⁾. La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente, y se relaciona con la edad avanzada y la aparición de ictus⁽⁶⁾.

El código ictus es un protocolo consensuado con el objetivo de ofrecer al paciente la posibilidad de realizar tratamiento fibrinolítico y el acceso a los centros especializados en ictus. Los criterios de activación del código ictus son: (i) focalidad neurológica objetivable de menos de 8 horas de evolución, y (ii) independencia funcional previa al ictus⁽⁷⁾.

Este caso clínico describe un episodio de ictus isquémico en una paciente con diferentes factores de riesgo modificables (hipertensión arterial, dislipemia y fibrilación auricular) y no modificables (sexo femenino y edad avanzada) para la enfermedad vascular cerebral. En este caso, la atención temprana de la paciente permitió el uso del tratamiento fibrinolítico y anticoagulante de manera precoz durante el episodio agudo. Este caso pretende describir el manejo habitual y preciso farmacoterapéutico de este tipo de pacientes en nuestro entorno.

El día 22 de febrero de 2017 a las 11 h, la paciente inició un cuadro de debilidad en la pierna izquierda. A las 11.45 h la paciente fue traída por el SEM al Hospital de Mataró que preactivó el código ictus. A las 12.00 h la paciente llegó a Urgencias donde se activó el código ictus. A las 12.26 h se realizó tratamiento fibrinolítico con alteplasa. La posibilidad de trasladar a la paciente a un centro terciario de ictus para la realización de tratamiento endovascular se descartó por no estar indicado en una oclusión del segmento M2 de la arteria cerebral media derecha con un valor NIHSS de 8. Los pacientes con un NIHSS de menos de 10 tienen poca posibilidad de beneficiarse del tratamiento endovascular⁽⁸⁾.

Después del tratamiento fibrinolítico, la condición clínica de la paciente fue estrechamente monitorizada durante 24 horas. El día 23 de febrero de 2017, la paciente ingresó en planta de hospitalización. La paciente presentó una mejoría clínica clara después del tratamiento fibrinolítico. Durante las primeras horas de hospitalización, se concretó el diagnóstico de ictus isquémico en territorio arterial cerebral medio derecho de etiología cardioembólica y se inició tratamiento anticoagulante.

Durante los siguientes días la paciente inició un deterioro neurológico persistente desarrollando paresia facial, disartria y disfagia a líquidos. La paciente mostraba un Índice de Barthel 40/100, y necesitaba ayuda para comer y realizar transferencias. Finalmente, la paciente fue dada de alta el día 1 de marzo de 2017 a un centro sociosanitario para poder realizar rehabilitación antes de ser alta a domicilio de manera definitiva. Los episodios y fechas más trascendentes en el caso están descritos en la tabla I.

Tabla I. Descripción de fechas y eventos importantes en el caso

22 Febrero 2017, 11 h	Cuadro de debilidad en la pierna izquierda
22 Febrero 2017, 11.45 h	Paciente recogida por el SEM Hospital de Mataró preactiva código ictus
22 Febrero 2017, 12.00 h	La paciente llega a Urgencias del Hospital de Mataró Se activa el código ictus
22 Febrero 2017, 12.26 h	Inicio del tratamiento fibrinolítico con alteplasa (tPA)
22 Febrero 2017, 14.00 h	Monitorización de 24 horas post fibrinólisis. Se detecta fibrilación auricular
23 Febrero 2017	Ingreso en planta de hospitalización Inicio tratamiento con acenocumarol
23 Febrero 2017	Inicio deterioro neurológico persistente
1 Marzo 2017	Alta a centro sociosanitario

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS SEGÚN MÉTODO SOAP

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS IDENTIFICADOS

- Tratamiento fibrinolítico con alteplasa (tPA).
- Monitorización y seguimiento farmacoterapéutico del paciente tratado con alteplasa (tPA).
- Tratamiento después del ictus según su etiología.

Tratamiento fibrinolítico con alteplasa (tPA)

Subjetivo

Paciente con deterioro neurológico focalizado y agudo de menos de 2 horas de evolución acude a Urgencias de nuestro centro traída por el SEM.

Tabla II. Plan farmacoterapéutico de la paciente, antes del ingreso y después de conocer la etiología del ictus

<i>TRATAMIENTO CRÓNICO PRE-INGRESO</i>	<i>TRATAMIENTO AÑADIDO DES- PUÉS DE CONOCER LA ETIOLO- GÍA CARDIOEMBÓLICA DEL ICTUS</i>
Hidroclorotiazida 50 mg c/24 h	Acenocumarol, pauta según con- troles de INR
Olmesartán 20 mg c/24 h	Enoxaparina 40 mg c/2 4h hasta llegar a INR en rango (2-3)
Simvastatina 20 mg c/24 h	
Prednisona 5 mg c/24 h	
Leflunomida 20 mg c/24 h	
Metotrexato 15 mg c/semana	
Ácido fólico 5 mg c/semana	
Calcio carbonato 1000 mg c/24 h	
Colecalciferol 0,266 mg c/21 días	
Omeprazol 20 mg c/24 h	

Objetivo

Paciente mujer de 76 años, con un peso de 73 kg. Sin alergias a medicamentos conocidas ni hábitos tóxicos.

Antecedentes patológicos: hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia renal crónica con creatininas habituales de 1,3 mg/dL, artritis psoriásica y estenosis aórtica severa en valoración para intervención quirúrgica. El tratamiento crónico de la paciente está descrito en la tabla II.

Exploración neurológica en Urgencias: disartria leve, paresia facial izquierda leve, anestesia en extremidades izquierdas, leve claudicación en brazo izquierdo y extinción visual izquierda a doble estímulo; NIHSS: 8.

Constantes: presión arterial, 60/137 mmHg; glucemia, 100 mg/dL.

Analítica: estudio de coagulación y ionograma correctos.

TAC craneal: sin lesiones isquémicas ni hemorrágicas agudas.

Angio-TC (troncos supraaórticos y craneal): oclusión en la ramificación M2 de la arteria cerebral media derecha.

Social y funcional: paciente con un Índice de Barthel previo de 100/100, autónoma para las actividades básicas de la vida diaria, sin signos de deterioro cognitivo y capacitada para realizar cualquier tipo de desplazamiento dentro del hogar y por ciudad.

Análisis

El tratamiento con alteplasa permite la disgregación del trombo, permitiendo que el tejido cerebral recupere el flujo sanguíneo. El tratamiento con alteplasa está indicado dentro de las primeras 4,5 horas desde el inicio de los síntomas⁽⁹⁾. Alteplasa es un activador recombinante del plasminógeno tisular humano, el efecto farmacológico de esta glucoproteína consiste en la disolución del coágulo de fibrina. El tratamiento con alteplasa mejora la capacidad funcional de los pacientes a largo plazo, aunque no se ha observado un beneficio en la mortalidad después del ictus⁽¹⁰⁾.

La dosis de alteplasa se calcula según la siguiente pauta: 0,9 mg/kg de peso, máximo de 90 mg. La administración de alteplasa consta de dos partes, un bolus intravenoso con el 10% de la dosis en un minuto, seguido de la infusión continua del 90% de la dosis restante en una bomba de infusión (60 minutos)⁽⁹⁾.

Además de una larga lista de contraindicaciones, el tratamiento con alteplasa se asocia a ciertas complicaciones. La complicación asociada al tratamiento con alteplasa más destacada es la hemorragia intracraneal. El estudio observacional SIST-MOST demostró una tasa de hemorragia sintomática acorde con los ensayos clínicos previos del 1,7% administrando el fármaco durante las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas⁽¹¹⁾.

Plan

- Validación del tratamiento con alteplasa, confirmando la indicación del tratamiento para esta paciente y la no presencia de contraindicaciones.
- Infusión de 65,7 mg de alteplasa (6,5 mg en bolus de un minuto y 59,2 mg en infusión continua de 1 hora).

Monitorización y seguimiento farmacoterapéutico del paciente tratado con alteplasa (tPA)

Subjetivo

La paciente presenta una mejoría de su estado neurológico. La perfusión de alteplasa (tPA) se ha realizado con éxito. Se inicia monitorización durante 24 horas.

Objetivo

Exploración neurológica: mejoría neurológica. NIHSS: 1.

Constantes (media): presión arterial, 68/139 mmHg; glucemia, 82 mg/dL; frecuencia cardiaca, 60l pm; saturación O₂, 98% basal.

Análisis

Después del tratamiento fibrinolítico la condición clínica del paciente debe ser estrechamente monitorizada durante 24 horas. La finalidad es el mantenimiento de una actividad hemodinámica estable para minimizar los efectos de la isquemia y evitar nuevas lesiones. El seguimiento se realiza utilizando la escala NIHSS y la monitorización de las constantes del paciente.

La monitorización de 24 horas después del ictus se centra fundamentalmente en cinco aspectos: control de la tensión arterial, sueroterapia, control de glucemias (manejo con insulina rápida), control de la hipertermia (administración de antitérmicos si se requiere) y control de la oxigenación⁽¹²⁾.

El tratamiento con sueroterapia en el paciente con ictus agudo se basa fundamentalmente en el uso del suero fisiológico; el uso de soluciones glucosadas se ha relacionado con un empeoramiento de la isquemia cerebral y se reservan para situaciones particulares.

El tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con ictus agudo debe realizarse con antihipertensivos que no afecten a la circulación cerebral y que presenten un riesgo bajo de hipotensión. Labetalol es el fármaco de elección para estos pacientes pese a las limitaciones propias que supone su condición betabloqueante (pacientes con trastornos respiratorios y de la conducción cardiaca). Urapidilo es una buena alternativa, pero se desestima

su uso en pacientes con disfunción renal y se tolera peor. La tercera alternativa es el nitroprusiato, aunque no se puede administrar en bolus y presenta efectos adversos potencialmente letales relacionados con sus metabolitos.

Plan

- Interrupción del tratamiento crónico de la paciente durante 24 horas.
- Asegurar el uso de fármacos adecuados en el manejo del paciente después de la fibrinólisis. Plan farmacoterapéutico según:
 - Sodio cloruro al 0,9% 1500 ml c/24 h.
 - Potasio cloruro (EV) 30 mEq c/24 h.
 - Insulina rápida humana. Pauta correctora básica.
 - Labetalol CLH 20 mg (EV). Si TA > 185-110 mmHg.
 - Paracetamol 1000 mg (EV). Si T^a > 37,5°C.

Tratamiento después del ictus según su etiología

Subjetivo

La paciente presenta una mejoría clínica completa y se ha mantenido hemodinámicamente estable requiriendo únicamente la infusión de un bolus de 20 mg de labetalol. La paciente es trasladada a planta de hospitalización donde se repiten las pruebas de imagen y analíticas con la finalidad de identificar la etiología del ictus. Se diagnostica el caso como un ictus isquémico de etiología cardioembólica.

Objetivo

Exploración neurológica en planta de hospitalización: consciente y orientada, obedece órdenes simples, sin disartria ni elementos afásicos, oculomotricidad normal, leve claudicación extremidad superior izquierda distal, mínima hipoestesia de extremidad inferior izquierda, leve paresia facial; NIHSS⁽¹⁾:

Constantes: presión arterial, 77/142 mmHg; glucemia, 90 mg/dL; frecuencia cardiaca, 90 lpm.

Analítica: estudio de coagulación y ionograma correctos.

Tabla III. Escala CHA2DS2-VASc del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular, la paciente mostró una puntuación de 6

<i>FACTORES DE RIESGO DE ICTUS</i>	<i>PUNTUA- CIÓN</i>	<i>CASO CLÍNICO</i>
Insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular	1	X
Hipertensión arterial	1	✓
Edad ≥ 75 años	2	✓
Diabetes mellitus	1	X
Ictus/AIT/evento embólico	2	✓
Enfermedad vascular	1	X
Edad 64-74 años	1	X
Sexo femenino	1	✓

TAC craneal: lesión en territorio profundo de la arteria cerebral media derecha. No se aprecian lesiones hemorrágicas. Lesión sugestiva de accidente isquémico agudo/subagudo. Sistema ventricular simétrico.

Estructuras de la línea media centradas. Resto de territorios vasculares permeables.

Angio-TC (troncos supraaórticos y craneal): oclusión en la ramificación M2 de la arteria cerebral media derecha.

Electrocardiograma según Holter 24 horas: se detectaron nueve salvas de fibrilación auricular.

Análisis

El farmacéutico debe recomendar el inicio de los tratamientos antiagregantes o anticoagulantes en función del tipo de ictus y paciente. La presencia de fibrilación auricular es uno de los factores de riesgo más importantes para sufrir un ictus⁽¹³⁾. Este riesgo es mayor en los primeros momentos después del ictus agudo⁽¹⁴⁾. El inicio del tratamiento anticoagulante se debe realizar

Tabla IV. Escala Has-Bled del riesgo de sangrado, la paciente mostró una puntuación de 2

FACTORES DE RIESGO DE ICTUS	PUNTUA- CIÓN	CASO CLÍNICO
Hipertensión	1	X
Insuficiencia renal o hepática	1	X
Ictus	1	✓
Sangrado	1	X
INR lábil	1	X
Edad ≥ 65 años	1	✓
“Fármacos y/o alcohol” (medicamen- tos que afecten a la hemostasia)	1 o 2	X

72 horas después del ictus agudo en pacientes con ictus leve y NIHSS <8 (el tratamiento se instaurará entre 3 y 12 días después del evento agudo en función de la gravedad del ictus y el riesgo de hemorragia). En el ictus isquémico de etiología cardioembólica por fibrilación auricular se recomienda el uso de anticoagulantes orales en pacientes según valoración por las escalas CHA2DS2-VASc y Has-Bled. La escala CHA2DS2-VASc es un indicador del riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular y la escala Has-Bled del riesgo de sangrado⁽⁶⁾. Una puntuación CHA2DS2-VASc mayor de 1 para hombres y de 2 para mujeres, y una puntuación Has-Bled menor de 3, son criterios absolutos de anticoagulación. Las evaluaciones CHA2DS2-VASc y Has-Bled para este caso clínico se encuentran descritas en las tablas III y IV.

Plan

- Instauración de tratamiento anticoagulante con acenocumarol 72 horas después del ictus.
- Asegurar la correcta instauración del tratamiento anticoagulante.

- Inicio con pauta basal de 14 mg/semana. Cobertura con heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica (enoxaparina 40 mg c/24 h) hasta alcanzar INR objetivo (rango 2-3). Control de INR antes de las primeras 72 horas tras inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002;347(21):1713-6.
2. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsh AF, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(1):315-53.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137(12):e67-e492.
4. WHO, the top 10 causes of death. [online], URL:[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/] [Fecha de acceso: Febrero 2018].
5. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:753-69.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 7;37(38):2893-2962.
7. CatSalut. Servei Català de la Salut. Instrucció 01/2013. Ordenació i configuració del model organitzatiu i dispositius per a l'atenció inicial a la persona pacient amb ictus agut.
8. Nogueira RG, Schwamm LH, Hirsch JA. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices and data. *Am J Neuroradiol* 2009;30(4):649-61.
9. Powers WJ, Rabistein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49(3):e46-e110.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 Hours After Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359(13):1317-29.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369(9558):275-82.
12. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *AHA/ASA guideline. Stroke* 2013;44(3):870-947.
13. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1582-1590.
14. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-2566.

FEOCROMOCITOMA: TORMENTA DE CATECOLAMINAS

Laura Borràs Trias, Gemma Puig Comas

Servicio de Farmacia, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Barcelona

Revisora

Milagros García Peláez

Servicio de Farmacia, Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El término feocromocitoma se usa para identificar tumores secretores de catecolaminas. Estos tumores pueden desarrollarse a partir de las células cromafines de la médula adrenal⁽¹⁾ y también a partir del tejido cromafín que envuelve la paraganglia simpática⁽²⁾. En el primer caso, reciben el nombre de feocromocitomas estrictamente⁽¹⁾ y representan entre el 80-90% de estos tumores⁽³⁾. Los segundos reciben el nombre de paragangliomas⁽¹⁾ y representan entre el 10-15%⁽³⁾. El 95% de los tumores secretores de catecolaminas se localizan en el abdomen⁽³⁾. El signo más común es la hipertensión (HTA) que se manifiesta en el 95% de los pacientes⁽⁴⁾.

Son tumores poco habituales (menos del 0,2% de los pacientes con hipertensión)⁽³⁾, y tienen una incidencia de entre 2-8 casos por cada millón. La frecuencia es la misma en ambos sexos^(1,3), sobre todo a partir de la tercera, cuarta y quinta década⁽¹⁾.

La mayoría de feocromocitomas son esporádicos, aunque pueden asociarse a otras enfermedades, y aproximadamente un 30% de los pacientes los desarrolla en el marco de un desorden genético^(3,5). Los feocromocitomas esporádicos suelen ser unicéntricos y unilaterales, mientras que los asociados a trastor-

nos familiares suelen ser multifocales y bilaterales⁽²⁾. Un 10% se vuelven malignos, invadiendo tejidos próximos o desarrollando metástasis distales, las cuales pueden aparecer hasta 20 años después de la resección del tumor primario⁽³⁾.

La forma de presentación se relaciona con el patrón de secreción de catecolaminas, y es útil para establecer el diagnóstico. Los tumores extraadrenales suelen secretar predominantemente noradrenalina; mientras que los feocromocitomas suelen secretar únicamente adrenalina, o adrenalina y noradrenalina. Los tumores secretores de dopamina son los menos frecuentes y suelen ser extraadrenales. Los feocromocitomas también pueden liberar otras sustancias almacenadas junto con las catecolaminas y que pueden condicionar la clínica. Además, la secreción de catecolaminas puede ser continua, episódica, o continua y episódica⁽⁴⁾.

Los síntomas están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes y en la mayoría de los casos son paroxísticos⁽³⁾. La tríada típica de manifestaciones consiste en dolor de cabeza, palpitaciones y sudoración⁽⁴⁾. Otros síntomas pueden ser: taquicardia, palidez, temblor, disnea, debilidad generalizada, ansiedad y síntomas de ataque de pánico, este último sobre todo en feocromocitomas que liberan adrenalina⁽²⁻⁴⁾. La HTA puede ser sostenida, paroxística, o no estar presente. La HTA sostenida suele relacionarse con tumores que producen grandes cantidades de noradrenalina, manteniendo niveles altos de catecolaminas en todas las determinaciones. La HTA paroxística se presenta en el 50% de los pacientes con feocromocitoma⁽³⁾ y suele relacionarse con niveles elevados de adrenalina. Esto se debe a la liberación episódica de catecolaminas por parte del tumor y por factores desencadenantes como la actividad física, el tabaco, la presión abdominal, cambios posturales, ansiedad, alimentos ricos en tiramina, fármacos⁽⁴⁾ (metoclopramida, glucocorticoides, inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos, naloxona, linezolid, entre otros⁽¹⁾) e intervenciones quirúrgicas. Aunque la mayoría de episodios suelen ser imprevisibles, de frecuencia variable (de múltiples veces al día a una sola vez en meses), y de duración variable (de minutos a horas)⁽⁴⁾.

Los pacientes con feocromocitoma normotensos suelen tener tumores secretores de dopamina (con frecuencia malignos)⁽⁴⁾, feocromocitomas familiares o tumores pequeños⁽²⁾.

Las complicaciones asociadas al feocromocitoma se pueden presentar a nivel cardiovascular (incremento de la rigidez arterial, vasoconstricción intensa, taquiarritmias e isquemia miocárdica)^(3,4), cerebrovascular (encefalopatía hipertensiva e ictus), renal (fracaso renal y necrosis tubular aguda), gastrointestinal (vasoespasmos e isquemia visceral), ocular (retinopatía hipertensiva, incremento de la permeabilidad vascular y aterosclerosis) y fallada multiorgánica⁽⁴⁾.

Para el diagnóstico del feocromocitoma se incluyen pruebas de laboratorio y de imagen⁽⁶⁾.

Inicialmente hay que suspender los fármacos que puedan interferir y ante una sospecha clínica alta se solicitarán las pruebas analíticas:

- Orina de 24 horas: metanefrinas y catecolaminas fraccionadas.
- Plasma: metanefrinas fraccionadas.

Si los niveles son > 2 veces por encima del límite superior, se realizarán las pruebas de imagen:

- 1º: RM o TC suprarrenal/abdominal.
- 2º: Gammagrafía con 123I-MIBG.

Una vez diagnosticado se procederá a la preparación farmacológica preoperatoria y a la resección quirúrgica⁽⁶⁾.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 52 años con antecedentes patológicos de HTA, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus tipo II, extabaquismo y ansiedad. Había consultado anteriormente a nuestro centro hospitalario por clínica de dolor precordial típico requiriendo de la activación de código IAM en el primer ingreso y diagnosticada de angina vasoespástica en el segundo.

Como medicación habitual recibía tratamiento con:

- Omeprazol 20 mg/24 h.
- Hierro 100 mg/24 h.
- Ácido acetilsalicílico 100 mg/24 h.
- Nitroglicerina parche 10 mg/24 h.
- Nitroglicerina SL si precisa.

- Enalapril 20 mg/12 h.
- Hidroclorotiazida 20 mg/24 h.
- Rosuvastatina 20 mg/24 h.
- Ezetimiba 10 mg/24 h.
- Insulina glulisina sc.
- Insulina glargina sc.
- Empagliflozina 25 mg/24 h.
- Metformina 850 mg/12 h.
- Sitagliptina 50 mg/12 h.
- Citalopram 20 mg/24 h.
- Diazepam 10 mg/8 h.

Consultó el día 6 de julio de 2016 al Centro de Atención Primaria (CAP) por malestar general (MEG), disnea, diaforesis, crisis hipertensiva (250/130 mm Hg) y taquicardia sinusal.

La paciente refería haber presentado un episodio de dolor centrotorácico no irradiado y autolimitado los días previos con empeoramiento de la clínica desde entonces.

En el CAP se realizó un electrocardiograma (ECG) donde se observó una elevación del segmento ST. Se administraron 25 mg de captopril, 5 mg de diazepam y 4 puffs de 0,4 mg de nitroglicerina oral, y se trasladó a nuestro centro.

A continuación se exponen los problemas farmacoterapéuticos que la paciente presentó siguiendo el método SOAP (Subjetivo, Objetivo, Análisis y Plan).

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. Manejo de la crisis hipertensiva

Subjetivo: malestar general, rubor facial, diaforesis profusa y calor intensa.

Objetivo: hipertensión mantenida (170/104 mmHg) y taquicardia (120 lpm). El ECG al ingreso mostraba el ventrículo izquierdo ligeramente hipertrofiado, hiperdinámico y con *Kissing walls*; signos de hipovolemia y colapso de la vena cava inferior.

Análisis: la crisis hipertensiva se define como una elevación aguda de la presión arterial que puede llegar a producir alteraciones funcionales o estructurales en los órganos diana de la HTA:

corazón, cerebro, riñón, retina y arterias⁽⁷⁾. El grado de afectación depende de la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo en los órganos diana, la velocidad de elevación de la presión arterial y las cifras alcanzadas⁽⁷⁾.

Las crisis hipertensivas pueden ser de dos tipos: urgencias hipertensivas (UH) o emergencias hipertensivas (EH). Las primeras no implican lesiones en los órganos diana o, si se producen, son de leves a moderadas, no suponen un riesgo para el paciente, el control de las cifras puede hacerse en un período de entre horas a días mediante fármacos orales y sin requerir ingreso hospitalario⁽⁷⁾. Las EH implican lesión grave y aguda en los órganos diana, con riesgo de que sea irreversible⁽⁸⁾ o implique compromiso vital. Requieren de manejo hospitalario mediante el uso de fármacos administrados por vía parenteral y una monitorización constante⁽⁷⁾. El caso que nos ocupa corresponde a una emergencia hipertensiva.

Según las guías del manejo de la hipertensión arterial de 2013 de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión, se consideran EH cifras superiores a 180 o 120 mmHg de presión sistólica y diastólica respectivamente⁽⁹⁾. El objetivo es reducir las cifras en cuestión de minutos o horas⁽⁷⁾, aunque el control y manejo dependen del tipo y etiología de la misma⁽⁹⁾ (Tabla I). En general se recomienda disminuir la presión arterial un 25% aproximadamente respecto del valor inicial en un tiempo entre minutos y 2 h, y reducir a 160/100 mmHg en las 6 h siguientes⁽⁸⁾.

Para el control inicial de las EH se usan fármacos por vía endovenosa, de acción rápida, vida media corta y fácil dosificación⁽⁹⁾. El brusco descenso de la presión arterial al iniciar el tratamiento puede hacer necesaria la reposición de la volemia para restablecer la perfusión a los tejidos de los órganos diana que han podido verse afectados⁽⁹⁾. En función del tipo y etiología de la EH, el tratamiento farmacológico será distinto.

Las características de los fármacos más usados en el tratamiento de las EH se muestran en la tabla II.

Desarrollo del plan

- Terapéutico: se inició tratamiento con nitroglicerina en perfusión continua, se mantuvo el tratamiento con diazepam ini-

Tabla I. Objetivo de presión arterial según etiología de la EH

TIPO DE EH	OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL (PA)
Neurológicas	
Encefalopatía hipertensiva	PAD a 100-105 mmHg (2-6 h). Descenso máximo del 25% de la PA inicial
HTA maligna	PAD a 100-105 mmHg (2-6 h). Descenso máximo del 25% de la PA inicial
ICTUS isquémico en fase aguda	Tratar si PA > 200/120 mmHg. Reducción del 10-15% de la PA en las primeras 24 horas. Si fibrinólisis, mantener PA < 185/110 mmHg
Hemorragia intracraneal	Tratar si PAS > 180 mmHg
Cardiovascular	
Síndrome coronario agudo	Descenso del 20% (1-3 h)
Insuficiencia ventricular izquierda	Descenso hasta la mejoría de los síntomas
Dissección aórtica aguda	PAS < 120 mmHg (5-10 min)
Exceso de catecolaminas	
Feocromocitoma	Descenso hasta el control de los paroxismos
Ingesta de cocaína	Reducir el 20% (2-3 h)

Modificado de: Sobrino J, Albadejo C, Vazquez S. Tractament de les crisis hipertensives 2014. Societat Catalana d'Hipertensió Arterial. Guia Pràctic

ciado en el CAP y enalapril que la paciente llevaba de base. Se añadió doxazosina.

- Parámetros de monitorización: se realizó ECG y TC de tórax para el estudio etiológico. Se monitorizó la PA y la frecuencia cardíaca.

Debido al mal control de la tensión arterial pese al tratamiento instaurado, se sustituyó la perfusión de nitroglicerina por nitroprusiato sódico, y se trasladó a la Unidad de Semicríticos. La TC de tórax descartó patología aórtica, pero mostró la presencia de una masa suprarrenal sugestiva de feocromocitoma. Se recogió

Tabla II. Características de los fármacos más usados en EH.-1

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	INICIO DE ACCIÓN	DURACIÓN ACCIÓN	INDICACIÓN ESPECIAL	CONTRAINDICACIÓN
Nitroprusiato sódico	0,25-10 mcg/kg/min perfusión continua	Instantáneo	< 2 min	Mayoría de EH	Coartación de aorta Precaución en hipertensión intracraneal y uremia
Nitroglicerina	5-100 mcg/min en perfusión continua	2-5 min	5-15 min	Isquemia coronaria	
Labetalol	Bolus: 20 mg/min c/10 min hasta 80 mg 2 mg/min perfusión	5-10 min	3-6 h	Mayoría de EH ictus isquémico	Insuficiencia cardiaca (IC) congestiva EPOC
Hidralazina	Bolus: 5-20 mg c/20 min	10-20 min	4-6 h	Eclampsia	Angor o IAM Aneurisma desecante de aorta Hemorragia cerebral
Enalapril	Bolus: 1,25-1 mg en 5 min c/6 h hasta 20 mg/día	15-60 min	4-6 h	ICTUS	HTA vasculorrenal bilateral

Tabla II. Características de los fármacos más usados en EH.-1 (continuación)

FÁRMACO	ADMINISTRACIÓN	INICIO DE ACCIÓN	DURACIÓN ACCIÓN	INDICACIÓN ESPECIAL	CONTRAINDICACIÓN
Urapidilo	Bolus de 12,5-25 mg 5-40 mg/h en perfusión continua, hasta 100 mg	3-5 min	4-6 h	HTA periopera- toria	
Fentolamina*	Bolus: 0,5-15 mg c/5-10 min 0,5 mg/min en perfusión continua	1-2 min	10-30 min	Exceso de cateco- laminas	
Nicardipino	5-10 mg/h en perfusión continua	5-10 min	2-4 h	La mayoría de EH	No en IC Precaución en isquemia coronaria
Esmolol	Bolus: 250-500 mcg/kg/ min. Se puede repetir a los 5 min. Seguir con 150 mcg/kg/min en perfusión continua	1-2 min	10-20 min		
Furosemda	40-60 mg	5 min	2 h	IC izquierda	

*Actualmente solo disponible como fórmula magistral.

Modificado de: Sobrino J, Albadejo C, Vazquez S. Tractament de les crisis hipertensives 2014. Societat Catalana d'Hipertensió Arterial. Guia Pràctica.

una muestra de orina de 24 horas, para la detección de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas y se consultó al servicio de Endocrinología para coordinar el manejo de la paciente ante la alta sospecha diagnóstica de feocromocitoma.

2. Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma

Subjetivo: sudoración profusa, rubefacción cutánea; ansiedad.

Objetivo: tendencia a la hipertensión.

Análisis: el tratamiento final de las neoplasias secretoras de catecolaminas incluyendo el feocromocitoma siempre será la cirugía. Previamente a la intervención es imprescindible conseguir un buen control de la PA así como prevenir las crisis intraoperatorias. El objetivo tensional es: PA < 120/80 mmHg en sedestación y PA sistólica > 90 mmHg en bipedestación, pudiendo ser modificables en función de la edad del paciente y de sus comorbilidades^(1,6). Existen varias alternativas de tratamiento pero la más utilizada y recomendada en la guía de la Endocrine Society es el bloqueo alfa y betaadrenérgico⁽¹⁰⁾.

Bloqueo alfa y betaadrenérgico

Entre 7 y 10 días antes de la cirugía, se debe iniciar el bloqueo alfa. El objetivo es conseguir un control de la PA y una expansión del volumen contraído⁽¹⁾. En caso de pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, miocardiopatía o vasculitis por catecolaminas, el bloqueo alfa debe iniciarse con mayor tiempo⁽⁶⁾.

El fármaco de elección es la fenoxibenzamina. Actúa mediante un bloqueo irreversible e inespecífico de larga duración de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . La dosis inicial es de 10 mg una o dos veces al día y se debe ir aumentando 10-20 mg en dosis divididas cada 2-3 días según control de la PA y de las crisis hipertensivas. Habitualmente la dosis de mantenimiento es de 20 a 100 mg al día (en dos tomas)⁽¹⁾. Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión ortostática, fatiga, congestión nasal y eyaculación retrógrada en hombres. Este medicamento no se encuentra comercializado en España, por lo que debe solicitarse a través del aplicativo de “gestión de medicamentos en situa-

ciones especiales” de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), adjuntando un informe médico justificativo.

Si no se tolera el tratamiento o no se consigue correctamente un bloqueo alfa, se pueden usar como alternativa los antagonistas selectivos y competitivos α_1 -adrenérgicos: prazosina, doxazosina o terazosina. Este grupo presenta un mejor perfil de seguridad pero una menor eficacia al producir un bloqueo alfa incompleto. Y son de elección en tumores metastásicos, ya que necesitan tratamientos de larga duración⁽¹⁾.

A los 2-3 días del bloqueo alfa, se recomienda iniciar una dieta con elevado contenido de sodio (≥ 5000 mg/día) para contrarrestar la contracción de volumen inducida por catecolaminas y el ortostatismo asociado al bloqueo alfa⁽¹¹⁾.

Esta medida está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o en insuficiencia renal⁽¹¹⁾.

Una vez conseguido el bloqueo alfa (2-3 días antes de la cirugía) se debe iniciar el bloqueo betaadrenérgico. Nunca se debe iniciar el bloqueo beta sin la oposición de la estimulación de los receptores alfa, ya que puede ocasionar una hipertensión más grave^(1,11).

El bloqueo beta controla la taquicardia asociada a la elevación de catecolaminas circulantes y al bloqueo alfa⁽¹¹⁾.

El fármaco de elección es el propranolol. Se inicia a 10 mg c/6 h y se aumenta progresivamente hasta conseguir un bloqueo efectivo (objetivo: 60-80 lpm)⁽¹¹⁾.

Otros fármacos que pueden emplearse son:

- Antagonistas del calcio: bloquean el transporte de calcio mediado por noradrenalina en el músculo liso vascular. El más usado es el nicardipino. Son útiles cuando no se consigue un correcto control de la PA con el bloqueo α - β o cuando los efectos adversos son intolerables^(1,5).
- Metirosina o α -metil-p-tirosina (medicamento extranjero): inhibe la síntesis de catecolaminas bloqueando la enzima tirosina hidroxilasa, reduciendo las catecolaminas en plasma entre un 35-80%. Presenta efectos adversos que pueden llegar a ser incapacitantes, por lo que se reserva como última opción terapéutica^(1,12).

Una vez estabilizada la PA, se procederá a la cirugía. Las guías recomiendan una adrenalectomía mínimamente invasiva (por ejemplo, vía laparoscopia) para la mayoría de tumores. Las tasas de supervivencia son del 98-100% aunque es muy importante la experiencia del equipo médico (endocrino, cirujano y anestesiista)⁽¹⁰⁾. El manejo farmacológico durante la intervención es esencial junto con un seguimiento estrecho de la PA y del ritmo cardíaco⁽⁵⁾. Los anestésicos no arritmogénicos como propofol, etomidato o barbitúricos junto con opioides sintéticos son de elección en la inducción de la anestesia. La mayoría de los gases anestésicos se pueden usar. Se debe evitar el uso de fentanilo, ketamina, morfina y atropina⁽⁵⁾.

Las complicaciones intra o postoperatorias son la hipotensión y la hipoglicemia. El riesgo de hipotensión es menor cuando se consigue un correcto tratamiento preoperatorio del bloqueo alfa y de la expansión de volumen. Se tratará con líquidos y coloides, y en caso necesario con drogas vasopresoras. La hipoglucemia es frecuente en el postoperatorio inmediato. Hay que controlar estrictamente la glucemia y usar suero glucosado al 5% en caso de necesidad⁽⁶⁾.

Plan terapéutico

- Inicio del bloqueo alfaadrenérgico: solicitud de tratamiento con fenoxibenzamina a la AEMPS.
- Dieta rica en sodio.
- Completar pruebas diagnósticas: gammagrafía con 123I-MIBG y resultados parámetros analíticos.
- Inicio del bloqueo beta: propranolol.
- Cirugía laparoscópica.

La paciente inició el bloqueo alfa con fenoxibenzamina, además de doxazosina, por picos de PA y clorazepato por ansiedad. Una vez estabilizada se trasladó a la planta de Medicina Interna. Se realizó la gammagrafía con 123I-MIBG para confirmar el diagnóstico y junto con los valores analíticos se confirmó la presencia de un feocromocitoma unilateral sin signos de metástasis extraadrenales.

Se añadió al tratamiento diltiazem para ayudar al control tensional y se inició el bloqueo beta junto con sueroterapia para

obtener una correcta repleción vascular y prevenir la hipotensión intraoperatoria.

Después de posponer dos veces la cirugía por no lograr los objetivos tensionales, se realizó la intervención sin incidencias intraoperatorias. En el postoperatorio en la Unidad de Semicríticos presentó hipotensión y oliguria con necesidad de aporte de volumen y de noradrenalina a dosis bajas, que se retiró a las 24 horas. En planta, se inició dieta oral que toleró con buen control de glicemias con insulina. La paciente fue alta a las 72 horas de la intervención.

Siguió los controles ambulatorios necesarios por Urología y Endocrinología hasta ser dada de alta.

CONCLUSIONES

- Los tumores secretores de catecolaminas pueden ser feocromocitomas (médula adrenal) o paragangliomas (extraadrenales).
- Son tumores poco frecuentes, la mayoría son esporádicos aunque pueden estar relacionados con trastornos genéticos.
- El signo principal es la HTA (paroxística o sostenida). Tríada típica de signos y síntomas: cefalea, sudoración y palpitaciones.
- Diagnóstico:
 - 1º: Suspender los fármacos que puedan aumentar los niveles de catecolaminas.
 - 2º: solicitar metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 horas, y metanefrinas fraccionadas en plasma.
 - 3º: Diagnóstico de imagen: RM o TC abdominal +/- gamma-grafía con 123I-MIBG.
- El tratamiento de elección es la resección quirúrgica.
- Objetivo farmacológico: estabilizar al paciente antes de la cirugía.
- Manejo de las crisis hipertensivas: nitroprusiato, nicardipino y fentolamina.
- Tratamiento preoperatorio: bloqueo alfa y beta.
- Control postoperatorio: restablecimiento de la volemia y control de las glicemias.

El servicio de Farmacia colabora en la atención de estos pacientes en diferentes aspectos, como son la validación de las pres-

cripciones médicas, la gestión de solicitud de medicamentos extranjeros, el manejo de los efectos secundarios, recomendaciones en la administración de fármacos, dispensación y atención farmacéutica al alta en tratamientos como la fenoxibenzamida, etc., contribuyendo a una mejora de la atención a los pacientes con feocromocitoma dentro de un equipo multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young WF. In. Textbook of Endocrinology, Endocrine Hypertension. 13th Ed. 2016. Chapter 16, 556-588.
2. Pacak K, Timmers H.J.L.M., Eisenhofer G. Pheochromocytoma. In. Endocrinology: Adult and Pediatric, 7th. Ed. 2016. Chapter 110, 1902-1930.e6
3. Young WF. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate. Last Updated, Sep 20, 2016. [acceso 22 noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.update.com>
4. Zuber SM et al. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011 June; 40(2): 295-311.
5. Young WF. In: Feocromocitoma. Hipertensión secundaria. 2ª Ed. 2014. Cap. 10, 89-98.
6. Young WF. Médula suprarrenal, catecolamines y feocromocitoma. En. Tratado de Medicina Interna. 25ª Ed. Elsevier; 2017. Cap. 228, p.1521-1527.
7. Albadejo Blanco C, Sobrino Martínez J, Vázquez Gonzalez S. Crisis hipertensivas: seu-docrisis, urgencias y emergencias. Hipertens Riesgo Vasc. 2014; 31(4):132-142.
8. Sobrino J, Albadejo C, Vazquez S. Tractament de les crisis hipertensives 2014. Societat Catalana d'Hipertensió Arterial. Guia Pràctica.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013;34, 2159-2219.
10. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 99(6):1915-42.
11. Young WF. Treatment of pheochromocytoma in adults. UpToDate. Last Updated, Sep 20, 2016. [acceso 2 noviembre 2016]. Disponible en: <http://www.update.com>
12. Summary of Demser® (metyrosine): Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/log-inForm.do>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

Joëlle Arrojo Suárez, Ariadna Comes Escoda
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Revisor

Joan Lluís Vinent Genestar
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El caso clínico siguiente trata sobre un paciente de 6 años diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B, que desarrolló complicaciones atribuidas al tratamiento quimioterápico y a la propia enfermedad.

La leucemia es el cáncer más frecuente en niños, constituyendo aproximadamente un 30% de los cánceres infantiles a nivel estatal y dentro de las leucemias, un 75% se atribuye a LLA. Ha habido una mejoría de las tasas de supervivencia en los últimos años, con una supervivencia global estimada a los 5 años superior al 85%.

La LLA se trata de un trastorno maligno caracterizado por una proliferación clonal descontrolada de linfoblastos, linfocitos que han fallado en su maduración, los cuales rápidamente se multiplican e invaden médula ósea, produciendo también una infiltración orgánica y una hematopoyesis ineficaz. El tratamiento de la LLA-B en el Hospital Sant Joan de Déu se basa en el protocolo LAL/SHOP-PETHEMA-2013 de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), teniendo en cuenta que hay una enmienda publicada en 2016. El esquema de tratamiento quimioterápico viene condicionado por el riesgo de cada paciente: estándar, intermedio y alto riesgo. En el caso de este paciente se clasificó como una LLA de riesgo intermedio, por lo consiguiente el tratamiento constaba de las siguientes fases:

Fase de inducción (inducción IA/IB). Reducción del número de linfoblastos en la médula ósea. El objetivo principal es conseguir una remisión completa (< 5% de blastos en sangre y médula ósea) con restauración de la hematopoyesis. El régimen quimioterápico consiste en la administración de: prednisona, vincristina, daunorrubicina, asparraginsina (IA); 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, citarabina y 2 triple intratecales (hidrocortisona, citarabina y metotrexato) (IB).

Fase de consolidación/intensificación. Se inicia al haber conseguido la remisión completa. Eliminación de las células leucémicas residuales en médula ósea y evitar así posibles resistencias o recaídas precoces. Consiste en la administración de: 6-mercaptopurina, metotrexate, 4 triple intratecales (hidrocortisona, citarabina y metotrexato).

Fase de re-inducción. Eliminación de células leucémicas remanentes que no han podido ser erradicadas en las fases anteriores. Consiste en la administración de: dexametasona, vincristina, doxorubicina, asparraginas, tioguanina, ciclofosfamida, citarabina y 2 triple intratecales (hidrocortisona, citarabina y metotrexato).

Fase de mantenimiento. Destrucción de cualquier célula maligna remanente. Consiste en la administración de: asparraginas pegilada, 6-mercaptopurina, metotrexate y 6 triple intratecales (hidrocortisona, citarabina y metotrexate).

MOTIVO DE INGRESO

Paciente de 6 años sin antecedentes clínicos de interés que ingresa en nuestro centro por sospecha de síndrome linfoproliferativo. Al ingreso presenta clínica de fiebre de hasta 38,4°C, vómitos/diarrea, cefalea, dolor lumbosacro, adenopatías latero-cervicales y palidez mucocutánea.

Se le cursa una analítica donde destaca:

- Eritrocitos: 2,56 mil/mcc. Intervalo de referencia 3,9-5,30.
- Plaquetas: 144 mil/mmcc. Intervalo de referencia 150-500.
- Leucocitos 55 mil/mmcc. (leucocitos no funcionales). Intervalo de referencia 5-11,9.

Se realiza una punción lumbar de carácter urgente con aspiración de médula ósea, un estudio molecular y citogenético para

Tabla I. Parámetros analíticos

Urato	509	μmol/L	140-370
Fosfatos	2,06	mmol/L	1,16-1,87
Calcio	1,98	mmol/L	2,27-2,66
Potasio	6,03	mmol/L	3,50-5,00

determinar el inmunofenotipo y estratificar el riesgo del paciente según las alteraciones cromosómicas encontradas.

Ante los resultados obtenidos se diagnostica de LLA-B riesgo intermedio, ingresa en planta y se inicia el régimen quimioterápico de inducción.

A causa de la enfermedad y de su tratamiento desarrolló los siguientes problemas farmacoterapéuticos:

- Síndrome de lisis tumoral.
- Pancreatitis aguda por asparaginasa.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO:

Síndrome de lisis tumoral

Subjetivo. Náuseas/vómitos. Letargia.

Objetivo. Hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperkalemia.

Análisis. El síndrome de lisis tumoral (SLT) se trata de una emergencia oncológica causada por una destrucción masiva de células cancerígenas con la consecuente liberación de cantidades elevadas de potasio, fósforo y ácidos nucleicos a la circulación sistémica. Los ácidos nucleicos son metabolizados a ácido úrico produciendo hiperuricemia, la cual puede dar lugar a la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales, inflamación, disminución del flujo sanguíneo en el riñón, resultando en una insuficiencia renal aguda (IRA). La hiperfosfatemia también puede conducir a una IRA a través de la formación de cristales de fosfato cálcico dando lugar a una hipocalcemia la cual puede ser sintomática o asintomática. Entre los síntomas que puede producir destacan: arritmias cardíacas, hipotensión, tetania y “calambres muscula-

Tabla II. Estratificación del riesgo de SLT en LLA

Riesgo de lisis tumoral	Alto	Intermedio	Bajo
LLA	Leucocitos $\geq 100.000/\text{mm}^3$	Leucocitos 50.000-100.000/ mm^3	Leucocitos $\leq 50.000/\text{mm}^3$

res". Otra de las alteraciones es la hiperkaliemia, la consecuencia más peligrosa. Esta también puede exacerbarse en situaciones de fallo renal. Las arritmias cardíacas e incluso paro cardíaco y las alteraciones neuromusculares son algunos de los síntomas que puede provocar.

Aunque habitualmente el SLT ocurre en los primeros días tras el inicio del tratamiento citotóxico de ciertas enfermedades hematológicas malignas como la LLA o el linfoma de Burkitt, también puede observarse de forma espontánea previo al inicio del mismo y/o en otros tipos de tumores con una elevada proliferación, una elevada carga tumoral o una alta sensibilidad a la terapia citotóxica. Las claves para la prevención y el tratamiento del síndrome de lisis tumoral incluyen el conocimiento de las causas, de las consecuencias fisiológicas y de los factores de riesgo predisponentes, y la identificación de los pacientes de alto riesgo.

La estratificación del riesgo es en función del tipo de enfermedad, del número de leucocitos y del tipo de tratamiento.

La mejor forma de tratar el SLT es la prevención. Una adecuada hidratación es la base del manejo.

En los pacientes considerados de alto riesgo, junto con la hiperhidratación se debería de administrar rasburicasa. En pacientes de riesgo intermedio, además de la hiperhidratación, se utiliza el alopurinol como tratamiento antihiperuricémico y en algunos casos, rasburicasa. En pacientes de bajo riesgo, se recomienda mantener una observación estricta.

Nuestro paciente, al tener una neoplasia hematológica de riesgo a desencadenar un SLT y presentar en la analítica > 50.000

leucocitos/mm³, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia, se le indicó el siguiente tratamiento, considerándose el paciente como riesgo intermedio:

- Hiperhidratación con suero fisiológico al 0,9% (2-3 L/m²/día) junto con diuréticos para mejorar la perfusión renal y el filtrado glomerular e inducir una alta producción de orina para la disminución de los niveles de ácido úrico y la precipitación calcio-fósforo.
- Alopurinol, la dosis a administrar en pacientes pediátricos es de 50 a 100 mg/m² cada 8 horas vía oral (con una dosis máxima de 300 mg/m²/día) o 10 mg/kg/día dividido cada 8 horas (dosis máxima de 800 mg al día). Debido a su excreción por vía renal, en aquellos pacientes con insuficiencia renal se recomienda reducir hasta un 50% la dosis. El alopurinol inhibe de forma competitiva la enzima xantina oxidasa disminuyendo así la producción de ácido úrico; debe iniciarse a las 12-24 horas antes de iniciar el ciclo de inducción, siempre y cuando no exista hiperuricemia previamente. En este caso se debería de iniciar tratamiento con rasburicasa ya que el alopurinol no reduce el nivel de ácido úrico ya formado, solo disminuye su formación.

En este caso, no se consideró necesario el inicio de rasburicasa ya que los niveles de ácido úrico no eran extremadamente elevados. Se le prescribió solo si precisa, a iniciar si la hiperuricemia fuera en aumento.

La rasburicasa se administra a una dosis de 0,15 a 0,2 mg/kg vía endovenosa. Es importante monitorizar de forma regular los niveles de ácido úrico y utilizarlos como guía para administrar nuevas dosis de rasburicasa. Tener en cuenta que a temperatura ambiente, la rasburicasa causa la degradación de ácido úrico en muestras de sangre, por lo que interfiere con la medición. Las muestras de sangre deberán extraerse más allá de las 4 horas de haber administrado la rasburicasa y colocarse inmediatamente en hielo.

Finalmente no hizo falta iniciar la rasburicasa. Al quinto día de tratamiento del SLT se le pudo disminuir la hiperhidratación y la dosis de alopurinol, por mejora de los parámetros analíticos, suspendiéndolo el día + 8.

Plan

- Control analítico de iones y ácido úrico.
- Control de la función renal.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO:

Pancreatitis aguda por asparaginasa

Subjetivo. Dolor abdominal.

Objetivo. Vómitos. Alteración de las enzimas pancreáticas, aumento de amilasa y lipasa. Esteatosis hepática y páncreas globuloso que muestra la ecografía abdominal

Análisis. La asparaginasa es uno de los fármacos más importantes en el tratamiento de la LLA. Actúa transformando la L-asparagina en L-aspartico y amonio. Esto provoca la depleción de L-asparagina, aminoácido esencial para los blastos, inhibiendo la síntesis de proteínas y dando lugar a la apoptosis de los mismos.

Existen diferentes tipos de asparaginasa: asparaginasa de *E. coli* nativa, la forma pegilada de esta enzima y la asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*. Las dosis no son equivalentes y tienen diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Los efectos asociados a este fármaco están relacionados principalmente con reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia, alteraciones de la coagulación y hepáticas, y pancreatitis.

La pancreatitis se define como la inflamación del parénquima del páncreas, se presenta con edema intersticial, infiltración con células inflamatorias, pudiendo dar lugar a necrosis y hemorragia. La incidencia en pacientes tratados con asparaginasa es del 2-18%, independientemente de la formulación administrada.

En un paciente en tratamiento con asparaginasa y dolor abdominal que sugiera pancreatitis se debe determinar amilasa y lipasa, y realizar una ecografía o TC abdominal.

Si la pancreatitis es leve, con poca sintomatología y discreta elevación de enzimas pancreáticas se puede resolver con tratamiento sintomático, aconsejando reintroducir el tratamiento dejando un mínimo de 48 horas hasta que el paciente esté asintomático para evitar recurrencias.

En el presente caso, el paciente estaba en fase de mantenimiento en tratamiento con 6-mercaptopurina, metotrexate y asparaginasa. Acudió al servicio de Urgencias presentando vómitos, dolor abdominal de 3 días de evolución, por lo que se realizó una determinación de amilasa y lipasa que resultaron estar tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). Así mismo la ecografía abdominal mostró la presencia de esteatosis hepática y páncreas globuloso. Se clasificó como una pancreatitis grave que además requirió ingreso en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

El tratamiento inicial es sintomático, medidas de soporte con monitorización de posibles complicaciones, como pancreatitis hemorrágica o necrotizante. En pancreatitis graves se puede valorar la utilización de octreótido, que actuaría inhibiendo la secreción de enzimas pancreáticas reduciendo la inflamación pancreática.

La interrupción del tratamiento solo se considera en pancreatitis graves, ya que se ha visto que la suspensión de asparaginasa en estos pacientes supone una disminución en la supervivencia libre de enfermedad.

Las complicaciones a largo plazo incluyen pancreatitis crónica y diabetes mellitus insulino dependiente.

Plan

- Validación de la prescripción médica.
- Validación de la nutrición parenteral que requirió el paciente.
- Seguimiento de la evolución de amilasa y lipasa.
- Suspensión de asparaginasa definitiva.

EVOLUCIÓN DEL CASO

En un control durante la fase de mantenimiento se observaron un 8% de blastos en sangre periférica, lo que determinó una recaída precoz. Se inició quimioterapia de rescate, esquema de tratamiento sin asparaginasa.

La evaluación del día 15 no mostró respuesta al tratamiento por lo que nos encontramos ante una refractariedad al tratamiento.

Ante las pocas opciones que presentaba el paciente se decidió incluirlo dentro del ensayo clínico: Estudio en fase II, brazo

único, multicéntrico para determinar la eficacia y seguridad de CTL019 en pacientes pediátricos con LLA B precursora de recaída o refractaria.

El tratamiento se basa en obtener linfocitos T del paciente que son modificados genéticamente para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR); en este caso, el CD19, que se expresa en los linfocitos B, en células malignas de linfomas y en leucemias de línea B. Los linfocitos autólogos modificados son infundidos posteriormente a que el paciente haya recibido quimioterapia de linfodepleción.

El tratamiento no está exento de complicaciones, como el síndrome de liberación de citoquinas, toxicidad neurológica o aplasia de células B, por lo que los pacientes requieren infusiones periódicas de inmunoglobulinas inespecíficas de reposición. Además, existe el riesgo de pérdida del antígeno o aparición de mecanismo de resistencias, que pueden desembocar en el fracaso del tratamiento.

En 2018 se publicaron los resultados del estudio en el que participó el paciente. De los 75 pacientes (3-23 años) que recibieron la infusión del CART-CD19, un 81% consiguió una remisión completa en los primeros 3 meses. Las tasas de supervivencia libre de evento y la supervivencia total fueron del 73% y 90%, respectivamente, a los 6 meses y del 50% y 76% a los 12 meses.

CONCLUSIONES

A pesar de los regímenes intensivos de quimioterapia que siguen los pacientes diagnosticados de LLA, la supervivencia global actualmente se encuentra entre el 85-90%. Sin embargo, para los pacientes restantes que no responden al tratamiento pocos avances han tenido lugar en las últimas décadas.

La inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer. El CD19 ha surgido como una diana terapéutica para el tratamiento de la LLA ya que se expresan en las células B tanto normal como maligna, pero no en células madre pluripotenciales. Aunque están en desarrollo y son terapias experimentales, los resultados obtenidos son alentadores y se muestran como una opción para estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altaf Raja R, Schmiegelow K, Leth Frandsen T. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *British Journal of Haematology*. 2012;159:18-27.
2. Moscardó Guilleme C, Fernández Delgado R, Sevilla Navarro J, Astigarraga Aguirre I, Rives Solà S, Sánchez de Toledo Codina J, Fuster Soler JL, Parra Ramirez L, Molina Garicaño J, González Martínez B, Madero López L. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):329-329[e1-e11].
3. Recomendaciones terapéuticas protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 2.0. 9 de octubre del 2014.
4. Pediatric Oncology Education Materials. Acute Lymphoblastic Leukemia. pedsoncologyeducation.com . 6 de Febrer 2018.
5. Larson RA, Pui C. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment. *Uptodate.com*. 4 de gener 2018.
6. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48.

PARADA CARDIORRESPIRATORIA IDIOPÁTICA

Pablo Piera Pérez, Carlos Javier Parramón Teixidó
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

Revisora

Marta Duero Adrados
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La acumulación de diagnósticos patológicos por parte de un mismo paciente expone a éste a un arsenal terapéutico inacabable. Ante este escenario, y teniendo en cuenta que todos los fármacos tienen el potencial de desencadenar algún tipo de reacción adversa, resulta casi imposible que no acabe apareciendo algún evento perjudicial relacionado con la toma de los distintos medicamentos. Este hecho obliga a los profesionales sanitarios a estar alerta ante posibles situaciones adversas para los pacientes. El objetivo es detectar de manera precoz los posibles casos de toxicidad, y no menos importante, resolverlos de manera adecuada.

Presentamos aquí el caso de una paciente que acudió a Urgencias por un cuadro de insuficiencia cardíaca (IC) de debut, objetivándose en la analítica de ingreso una hiponatremia no sintomática posiblemente debida a fármacos. El cuadro de hiponatremia se agravó durante la estancia hospitalaria dando lugar, presuntamente, a alteraciones de la repolarización cardíaca y una posterior parada cardiorrespiratoria que se recuperó sin incidencias.

EXPOSICIÓN DEL CASO

MOTIVO DE CONSULTA

Mujer de 71 años que consulta en Urgencias por disnea e incremento del perímetro de las extremidades inferiores de 3 días de evolución.

ANTECEDENTES

Patológicos

- Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril y amlodipino.
- Dislipemia en tratamiento con simvastatina.
- Osteopenia en tratamiento con calcio.
- Esclerosis múltiple (EM) progresiva diagnosticada en 1981 sin tratamiento específico, utilizando fluoxetina y solifenacina para el control de los problemas relacionados con la enfermedad.
- Neuralgia del trigémino en tratamiento con eslicarbazepina, pregabalina y amitriptilina con regular control del dolor.

Enfermedad actual/evolución

La paciente refiere cuadro de ortopnea acompañada de incremento del perímetro de las extremidades inferiores de 3 días de evolución.

Se orienta como IC de debut en forma de edema agudo de pulmón secundario a cardiopatía hipertensiva y se inicia tratamiento diurético. En la analítica de ingreso destaca una hiponatremia hipoosmolar, por lo que se inicia reposición hidroelectrolítica y se retira el tratamiento diurético (furosemida) y fármaco anti-epiléptico (eslicarbazepina) debido a la relación entre el inicio de este con la aparición de la hiponatremia.

Al quinto día de ingreso, se objetiva bradicardia con ritmo de escape nodal con 30-40 latidos por minuto (lpm) y sin alteraciones en la repolarización. Se orienta como posible enfermedad del seno o posible efecto farmacológico y se mantiene actitud expectante. Dos días después, presenta parada cardiorrespiratoria con ritmo asistólico, iniciándose maniobras de reanimación cardiopulmonar durante 5 minutos con posterior recuperación. Los días posteriores, ante la disfunción sinoauricular, se procede a la implantación de un dispositivo marcapasos sin complicaciones. Finalmente se decide alta hospitalaria y traslado a centro socio-sanitario para período de convalecencia.

PROBLEMA MÉDICO 1. *Edema agudo de pulmón*

Datos subjetivos. Disnea en reposo. Incremento del perímetro de extremidades inferiores.

Datos objetivos. Presión arterial (PA): 136/66 mmHg. Frecuencia cardíaca (FC): 85 lpm. Saturación O₂: 96%. Edemas hasta rodilla con fóvea.

Análisis. La Sociedad Europea de Cardiología define la IC como un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (por ejemplo, falta de aire, retención hídrica y fatiga) que pueden ir acompañados de signos (presión venosa yugular elevada, crepitaciones, edema periférico, etc.) causados por una alteración estructural y/o una anomalía cardíaca funcional, lo que resulta una disminución del gasto cardíaco y/o elevadas presiones intracardiacas en reposo o durante el estrés.

Los síntomas que refiere la paciente orientan hacia el diagnóstico de IC. Pruebas complementarias (electrocardiograma [ECG], radiografía de tórax y analíticas) permitieron descartar otras posibles patologías.

Plan

Se diagnostica de IC de debut en forma de edema agudo de pulmón secundario a cardiopatía hipertensiva y se inicia tratamiento diurético con furosemida intravenosa 40 mg/12 h.

PROBLEMA MÉDICO 2. *Hiponatremia hipoosmolar*

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO. *Posible reacción adversa inducida por fármacos*

Datos subjetivos. Hiponatremia asintomática.

Datos objetivos. Concentración plasmática de sodio: 122.2 mmol/L (valor normal [VN]: 135-145 mmol/L). Concentración urinaria de sodio: 24 mmol/L.

Análisis. La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente. Se ha estimado una prevalencia cercana al 23% en pacientes institucionalizados, siendo el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) la causa más frecuente.

El contenido plasmático de agua, que es regulado por la ingesta y pérdidas de esta, es el principal determinante de la concentración plasmática de sodio. La hormona antidiurética (ADH), secretada en respuesta a la hipovolemia o hiperosmolaridad, es

el factor más importante en cuanto al control de las pérdidas urinarias de agua. Su acción consiste en incrementar la reabsorción de agua en los riñones, concentrando así la orina.

Cuando existe una alteración en la regulación de la secreción de ADH se puede manifestar en forma de hiponatremia hipoosmolar normo-hipervolémica. Este tipo de alteración se conoce como SIADH. Generalmente es secundario a medicamentos y es la causa más frecuente de hiponatremia en pacientes hospitalizados.

El diagnóstico de SIADH es un diagnóstico de exclusión cuando no se consigue identificar ninguna otra causa de hiponatremia. Se debe sospechar en pacientes con bajo sodio plasmático (<135 mmol/L), osmolaridad plasmática baja (<280 mOsm/kg²) y excreción urinaria de sodio alta (>20 mmol/L). Cumpliendo criterios diagnósticos de SIADH en la paciente ingresada, se atribuyó este a una posible reacción adversa medicamentosa a alguno de los fármacos prescritos. En ficha técnica (FT) se describe este efecto adverso como posible en el caso de la eslicarbazepina y fluoxetina.

Tebb et al. describen como efecto adverso frecuente de eslicarbazepina la hiponatremia, que puede ser debida a la acción directa de esta sobre el túbulo colector o al incremento de la sensibilidad a las acciones de la ADH.

Por otro lado, Fabian et al. describen 15 pacientes los cuales desarrollaron un SIADH inducido por fluoxetina y postulan que pudo ser causado al incremento de la liberación de ADH o potenciación de su efecto, debido al papel positivo de la serotonina en la síntesis y liberación de ADH.

Naranjo et al. definen un algoritmo para calcular la probabilidad de que un fármaco cause un evento clínico adverso, basándose en un test de 10 preguntas en el que cada respuesta genera una puntuación que está directamente relacionada con la probabilidad de que ocurra la reacción adversa. La aplicación de este algoritmo dictaminó que se trataba de una reacción adversa posiblemente inducida por la eslicarbazepina (Tabla I) con una puntuación de 4, pero no por la fluoxetina, con una puntuación de 0.

Tabla I. Algoritmo Naranjo et al. modificado para calcular la probabilidad de que eslicarbazepina cause el evento clínico adverso

		SÍ	NO	NO SABE	PUN- TAJE
1.	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0	+1
2.	¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	+2
3.	¿Mejora el paciente cuando se suspende el fármaco o bien se administra un antagónico específico?	+1	0	0	+1
4.	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el fármaco?	+2	-1	0	0
5.	¿Existen causas alternativas, distintas al medicamento que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0	-1
6.	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	-1	0	0
7.	¿Se detecta el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0	0
8.	¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando la dosis se disminuyó?	+1	0	0	0
9.	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0	0
10.	¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	+1
RAM definitiva: puntuación > 9					4
RAM probable: puntuación 5-8					
RAM posible: puntuación 1-4					
RAM dudosa: puntuación 0					

Plan

- Con esta información, se recomendó y efectuó la retirada de la eslicarbazepina (dada la mayor asociación entre este fármaco y el efecto adverso) con mejoría franca de la hiponatremia de la paciente. Debido a la baja causalidad de la fluoxetina como causante del efecto adverso, se decidió mantener el tratamiento con este fármaco.
- Además, se reportó la reacción adversa al Institut Català de Farmacologia mediante el sistema de la tarjeta groga.

PROBLEMA MÉDICO 3. *Parada cardiorrespiratoria*

Datos subjetivos. Paciente con estado general conservado, eupneica en reposo.

Datos objetivos. PA: 110/56 mmHg. FC: ritmo nodal a 40 lpm. Frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto (rpm). Saturación O₂: 94%. Creatinina: 1,97 mg/dL (VN: 0,51-0,95). Sodio plasmático: 117,9 mmol/L (VN: 135-145). Potasio plasmático: 5,43 mmol/L (VN: 3,40-4,50).

Análisis. El sexto día de ingreso enfermería avisa que la paciente se encuentra bradicárdica (35-40 lpm). Se orienta como probable enfermedad del seno con ritmo de escape nodal y extrasístoles frecuentes y se realiza una interconsulta a Cardiología que describen como posibles factores desencadenantes del cuadro, la ligera hiperpotasemia, la hiponatremia marcada y la alcalosis metabólica. Se recomienda estudiar la necesidad de implantación de un marcapasos permanente.

La disfunción del nodo sinusal (DNS) incluye trastornos que afectan a la generación del impulso y su transmisión a las aurículas. Se trata de un trastorno crónico y progresivo que se da principalmente en ancianos, y constituye una de las principales causas de implantación de marcapasos en España (40%). Se estima una incidencia de 150-200 casos por cada 1.000.000 personas. El diagnóstico se realiza a partir de un ECG, pudiendo objetivarse distintas alteraciones como: bradicardia sinusal, bloqueo de salida senoauricular, taquicardia auricular (incluidos fibrilación auricular y flutter), etc.

En nuestro caso, la paciente se encuentra bradicárdica y electrocardiográficamente se observa ritmo nodal. En estos casos será

Tabla II. Causas de DNS

<i>CAUSAS EXTRÍNSECAS</i>	<i>CAUSAS INTRÍNSECAS</i>
Agentes farmacológicos	Fibrosis degenerativa idiopática
Alteraciones electrolíticas	Isquemia
Hipotiroidismo	Enfermedades infecciosas
Apnea del sueño	Enfermedad inflamatoria
Hipoxia	Trastornos infiltrativos
Hipotermia	Enfermedades del colágeno
Aumento del tono vagal	Trastornos osteomusculares
Defecación, micción	Cirugía cardiororácica

el nodo auriculoventricular quien asuma la función de marcapasos y en el ECG veremos un trazo sin ondas P y un QRS normal. Los síntomas que producen una alteración de este tipo estarán relacionados con un bajo gasto cardiaco.

Si analizamos las causas de DNS, estas se pueden dividir en dos grupos: extrínsecas e intrínsecas (Tabla II). Normalmente las causas que sean de origen extrínseco serán corregibles mientras que las intrínsecas no.

Finalmente, si no se consigue revertir la situación mediante la corrección de las posibles causas extrínsecas y la DNS tiene repercusión clínica en el paciente, se debe implantar un marcapasos de forma permanente.

Al día siguiente a la evaluación por parte de Cardiología, la paciente entra en parada cardiorrespiratoria. Se recupera el pulso tras las maniobras de reanimación y se instaura una perfusión continua de isoprenalina, con lo que se mantiene en ritmo nodal de escape a 30 lpm alternando a ritmo sinusal. Como posibles causas de la bradicardia y el paro se evalúan: progresión de la EM, toxicidad por fármacos e hiponatremia grave.

Progresión de la esclerosis múltiple. La paciente seguía controles en el centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT).

Tabla III. Fármacos que utilizaba la paciente en los que se ha observado reacciones adversas de tipo cardiológico

FRECUENCIA	FLUOXETINA	ESLICAR-BAZEPINA	AMITRIPTILINA	PREGABALINA
Frecuentes (1/10 a 1/100)	Palpitaciones Prolongación QT		Prolongación QT	
Poco frecuentes (1/100 a 1/1000)		Bradicardia Palpitaciones		Taquicardia Bloqueo AV de primer grado Bradicardia sinusal IC
Raras (1/1000 a 1/10000)	Arritmia ventricular			Prolongación QT Taquicardia sinusal Arritmia sinusal
Frecuencia no conocida		Prolongación QT	Arritmias	

Se realiza una interconsulta en la que se informa de afectación generalizada, incluyendo afectación de tronco cerebral, que podría explicar los cambios hemodinámicos y del ritmo que presenta la paciente.

Toxicidad directa por fármacos. No se debería descartar la posibilidad de que el cuadro esté causado por un efecto adverso de alguno de los medicamentos que toma la paciente. Por ello, se revisó toda la medicación junto con sus posibles efectos adversos en base a la información contenida en la FT (Tabla III).

En base a esta información y teniendo en cuenta la retirada previa de eslicarbazepina, se recomendó parar preventivamente el tratamiento con pregabalina, al menos hasta la implantación del marcapasos.

Hiponatremia grave. Si observamos la tabla IV podemos ver cómo los días en los que se detecta la bradicardia (y posterior parada cardiorrespiratoria) coinciden con las determinaciones más bajas de sodio en sangre. Esta observación propició una búsqueda bibliográfica en profundidad que nos permitió encontrar algunas series de casos publicados que describen pacientes

Tabla IV. Relación entre el número de días de ingreso de la paciente, el valor de sodio plasmático y el efecto de este a nivel cardíaco

<i>DÍA INGRESO</i>	<i>NA+ (MMOL/L)</i>	<i>EFEECTO OBSERVADO</i>
6	120,7	Ritmo nodal
7	117,9	Parada cardiorrespiratoria
8	127,7	Ritmo sinusal
11	133,7	Ritmo sinusal
13	139,1	Ritmo sinusal
15	-	Implante MCP
18	141,1	Ritmo sinusal

con hiponatremias graves y defectos en la conducción del tejido cardíaco:

Moualem et al. describen tres casos en los que los pacientes presentaron bloqueo auriculoventricular de segundo grado o completo, secundario a hiponatremia grave de diversas causas. Las alteraciones en el ECG se resolvieron tras corregir la falta de sodio.

Suri et al. presentan el caso de una mujer de 75 años que debido a una hiponatremia severa a causa de la administración de diuréticos, manifestó un bloqueo auriculoventricular de primer grado, que evolucionó a bloqueo completo a lo largo del ingreso. La paciente requirió la implantación de un marcapasos temporal que se pudo retirar cuando se recuperó la función normal del corazón al corregir la hiponatremia.

Finalmente, Kottwitz et al. presentan un caso muy similar a los anteriores.

Plan

- Corrección de la hiponatremia.
- Suspensión de pregabalina.
- Implantación de marcapasos definitivo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se ha podido constatar, tenemos ante nosotros un caso de elevada complejidad. La paciente acudió al hospital por aparición de clínica asociada a IC de debut, pero durante el ingreso fueron surgiendo más problemas. El tratamiento diurético intensivo, junto con lo que parece ser un SIADH por fármacos, causó una hiponatremia grave cuya expresión clínica fue una alteración temporal en la contractilidad cardíaca con posterior parada cardiorrespiratoria. No hay que dejar pasar de lado la posibilidad de que el evento fuese a causa de una exacerbación de la EM que padece la paciente. Sin embargo, nos parece menos probable ya que, tal y como se muestra en la tabla IV la recuperación de unos niveles normales de sodio en sangre revirtió la situación anómala. No obstante, el no tener la certeza absoluta, sí que fue suficiente para que se le implantase un marcapasos de la manera permanente.

De todo lo anterior, podemos concluir que las reacciones adversas medicamentosas pueden tener un peso importante en el desarrollo clínico de cualquier paciente, por lo que es importante tenerlas en cuenta, prevenirlas o evitarlas en la medida de lo posible y cuando la situación lo permita.

Por último, queremos destacar la importante labor del farmacéutico clínico en la resolución de consultas relacionadas con efectos adversos de medicamentos y la tarea de comunicación de estos eventos a las organizaciones pertinentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franco S, Prieto de Paula JM, Nalotto L, Martín JL. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por fármacos. *Semergen*. 2011;37(3):142-7.
2. Tebb Z1, Tobias JD. New anticonvulsants-new adverse effects. *South Med. J.* 2006 Apr;99(4):375-9.
3. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, Pollock BG. Paroxetine induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2003 Sep;16(3):160-4.
4. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am.* 1997;81(3):585-609.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.

6. Hull C, Henry D, Drexler H, Ferenc F, Michel K, Tavazzi L, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. 2005;58.
7. Muiz García J, Crespo Leirob MG, Castro Beirasa A. Insuficiencia cardíaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev. Esp. Cardiol. Supl. Elsevier*; 2006;6(F):2F-8F.
8. Pedrós C, Arnau JM. Hiperonatremia y SIADH por medicamentos. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2010;45(4):229-31.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
10. Vogler J. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev. Cardiol. Esp.* 2013;65(7):656-67.
11. Suri P, Kaiser H, Alai MS, Rather HA, Jalal S. Hyponatremia presenting as conduction defect. *JK Science.* 2009;11: 85-86.
12. Mouallem M, Friedman E, Shemesh Y, Mayan H, Pauzner R, Farfel Z. Cardiac conduction defects associated with hyponatremia. *Clin. Cardiol.* 1991;14:165-168.
13. Kottwitz J, Akdis D, Duru F, Heidecker B. Severe hyponatremia leading to complete atrioventricular block. *Am J Med.* 2016 Oct;129(10): 243-244.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO ATÍPICO (SHUa): UN PUNTO DE INFLEXIÓN EN SU PRONÓSTICO

Anna Morales Triadó, Álvaro Díaz Cerveró

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Revisora

Marlene Álvarez Martins

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

INTRODUCCIÓN

El SHUa es una enfermedad ultra rara, con baja prevalencia e incidencia, de difícil diagnóstico y que si no se trata de manera adecuada puede llegar a un desenlace fatal para el paciente. Con este caso clínico queremos presentar el curso clínico de un paciente diagnosticado y tratado en nuestro centro y de cómo gracias a un nuevo fármaco aprobado recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se ha podido mejorar considerablemente el pronóstico de la enfermedad.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un hombre de 23 años, IMC 41 kg/m², sin alergias a medicamentos conocidas, fumador activo de un paquete al día y sin antecedentes farmacológicos ni patológicos de interés.

El paciente es derivado desde el hospital de Mataró el 02/8/16 por presentar los siguientes signos y síntomas:

- Malestar abdominal.
- Cefalea.

- Vómitos y una diarrea autolimitada.
- Hipertensión arterial.

Analítica donde destaca:

<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Hemoglobina	10,4 g/L
Plaquetas	47000 x 10 ⁹ /L
Creatinina	4,9 mg/dL
LDH (lactato deshidrogenasa)	3900 U/L

Una vez llega a nuestro centro presenta:

- Hipertensión de 259/151 mmHg, por lo que inicia una bomba de perfusión continua de labetalol.
- Febrícula de 37,5°C.
- Ictericia cutánea y esclerótica.
- Hematuria.

Analítica donde destaca:

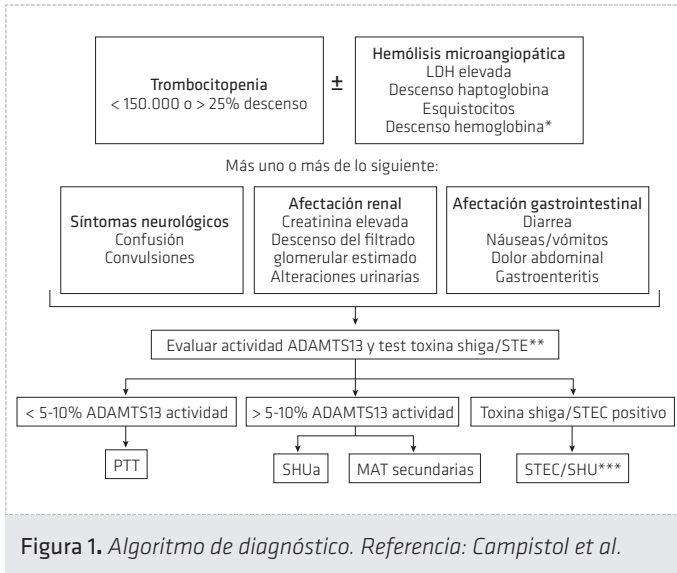
<i>Parámetro</i>	<i>Valor</i>
Hemoglobina	9,2 g/L
Plaquetas	41000 x 10 ⁹ /L
Creatinina	6,31 mg/dL
LDH	2254 U/L

Se observa un empeoramiento considerable de la función renal, así como una disminución de la hemoglobina y de las plaquetas, y una LDH que aún permanece elevada.

En este momento nos encontramos ante un cuadro de anemia hemolítica, plaquetopenia y fracaso renal agudo.

De acuerdo con el algoritmo de diagnóstico de Campistol et al., el paciente es diagnosticado de un síndrome hemolítico urémico atípico, ya que:

- La ADAMTS 13 es del 85%, por lo tanto se descarta una púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).
- No se trata tampoco de una microangiopatía trombótica (MAT) secundaria, ya que no presenta lupus ni vasculitis, y las serologías del virus de la hepatitis B y C, el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la gripe son negativos.
- También se descarta que se trate de un síndrome hemolítico urémico debido a *Escherichia coli* productora de toxina shiga (STEC), ya que esta resulta negativa.



DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El SHUa es una enfermedad ultra rara, con una prevalencia de 3,3 casos por millón de habitantes, y una incidencia anual de 1-2 casos por millón de habitantes en Estados Unidos y de 0,11 casos por millón de habitantes de entre 0-18 años en la Unión Europea. La enfermedad se diagnostica alrededor de los 18 años de edad, con una distribución homogénea por sexos.

Se trata de un tipo de MAT que cursa con anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal. Esta última debida a la formación de trombos en vasos renales de pequeño calibre, aunque también puede afectar otros órganos, dando lugar a diferentes clínicas a nivel neurológico, cardíaco, gastrointestinal y cutáneo.

Dentro de las MAT, a parte del SHUa, también se incluyen la PTT, el síndrome hemolítico-urémico típico (SHUt), y MATs secundarias a enfermedades, fármacos, trasplantes, etc. En muchos pacientes se desconoce la causa de la MAT y en otros puede haber más de una causa, lo que explica la heteroge-

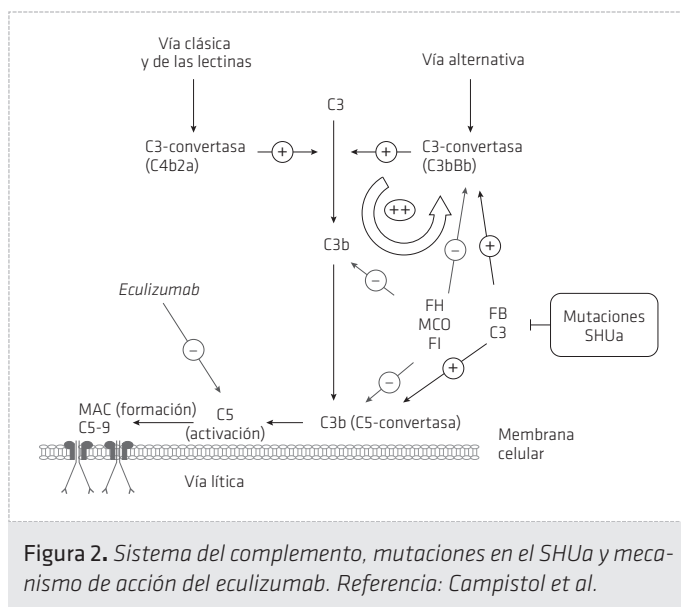


Figura 2. Sistema del complemento, mutaciones en el SHUa y mecanismo de acción del eculizumab. Referencia: Campistol et al.

neidad clínica de sus manifestaciones, siendo el diagnóstico un desafío.

El SHUa se produce por la activación incontrolada del sistema del complemento (SC) a través de la vía alternativa, ya sea por causas genéticas (mutaciones en genes reguladores) o causas adquiridas. Esto da lugar a la activación de C5 y posteriormente a la formación del complejo de ataque a membrana (CAM), provocando la lisis celular.

El cuadro clínico del SHUa suele ser abrupto pero en un 20% se puede desarrollar de manera progresiva (semanas o meses). Este se acompaña analíticamente de altos niveles de LDH, niveles indetectables de haptoglobina, esquistocitos en sangre, hematuria, proteinuria y/o fracaso renal agudo (90% de los casos), hipertensión, sobrecarga sanguínea y lesión vascular.

Las mutaciones más comúnmente asociadas al desarrollo de SHUa son los polimorfismos CFH-H3 y MCPggaac.

Además de los factores genéticos, también hay factores

ambientales desencadenantes como las infecciones, las gastroenteritis y el embarazo.

PLAN FARMACOTERAPÉUTICO

Antes de la comercialización de eculizumab, el tratamiento tradicional del SHUa consistía en medidas de soporte para tratar los diferentes síntomas, antihipertensivos bloqueadores de la angiotensina II, control de la volemia para evitar el edema agudo de pulmón, y transfusiones o tratamientos con estimulantes de la eritropoyesis para la anemia.

Además, también se utilizaban técnicas dirigidas a revertir el cuadro, como, por ejemplo, la terapia de reposición plasmática (TRP) o la inmunosupresión.

En cuanto a nuestro paciente, antes de iniciar el tratamiento con eculizumab recibió 6 sesiones de plasmaféresis, 4 sesiones de hemodiálisis y 6 concentrados de hematíes, con una mejoría moderada del número de plaquetas y niveles de hemoglobina, y una función renal que continuó deteriorada.

Finalmente, el 25/02 inició el tratamiento con eculizumab, habiéndose solicitado previamente al CatSalut y para lo cual hubo que justificar que el paciente cumplía los siguientes criterios clínicos:

- Sospecha de diagnóstico de SHUa.
- Plaquetopenia.
- Anemia hemolítica microangiopática:
 - Determinación de LDH por encima del límite de la normalidad.
 - Presencia de esquistocitos.
 - Determinación de haptoglobina por debajo del límite de la normalidad.
- Insuficiencia renal.
- ADAMTS 13 normal.
- Toxina shiga negativa.
- Exclusión de formas secundarias claras de MAT.

Además, hubo que pedir un estudio de mutaciones de proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento, una determinación de presencia de anticuerpos anti-CFH y un estudio del complemento.

Por tanto, hubo de cumplir estrictamente con el plan de gestión de riesgos que incluye:

- Certificado del médico responsable acerca de la vacunación contra la *Neisseria meningitidis* (se recomienda la utilización de vacunas tetravalentes).
- Realización de un proceso de información de todos los y las profesionales sanitarios relacionados con la administración de eculizumab sobre los siguientes puntos relacionados con las toxicidades de este fármaco:
 - Reacciones infusionales.
 - Riesgo de infección por *Neisseria* y en general riesgo de infección.
 - Riesgo de recurrencia tras suspensión del tratamiento.
 - Inmunogenicidad.
- Realizar una correcta instrucción al paciente, informándolo de los riesgos asociados al tratamiento y en qué casos es necesario solicitar atención médica urgente; esta información incluirá:
 - Una hoja de consentimiento informado del paciente.
 - “Tarjetas de paciente”.
- Realización de un sistema de farmacovigilancia por parte del laboratorio fabricante.

Una vez cumplimentadas las solicitudes y recabada toda la información necesaria, se pudo solicitar la medicación al laboratorio.

DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado por la AEMPS en 2011. Su mecanismo de acción es inhibir la parte terminal de la cascada del complemento gracias a su unión de alta afinidad a la proteína C5, impidiendo la generación del complejo C5b-9 que provoca la lisis celular. Las funciones de la parte proximal del complemento no quedan inhibidas y, por tanto, se conservan las funciones de opsonización microbiana y la eliminación de inmunocomplejos.

Para evaluar la eficacia del eculizumab en el tratamiento del SHUa se utilizaron los datos de 100 pacientes en cuatro ensayos controlados prospectivos, tres de ellos en pacientes adultos

y adolescentes (C08-002A/B, C08-003A/B y C10-004), uno en pacientes pediátricos y adolescentes (C10-003) y datos de 30 pacientes en un estudio retrospectivo (C09-001r).

El fármaco fue autorizado en el momento en que se tuvieron resultados de los dos primeros estudios.

La seguridad del fármaco fue aceptable, aunque un 54% de los pacientes en los primeros estudios sufrieron efectos adversos graves, probablemente en el contexto de la propia enfermedad. La reacción adversa más frecuente observada en los estudios fue cefalea, sobre todo en las primeras administraciones, y la reacción más grave reportada fueron dos casos de infección por *N. meningitidis*.

En un estudio realizado en 61 mujeres con 75 embarazos se observó que el tratamiento con eculizumab era seguro y eficaz en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, con una tasa de supervivencia fetal del 96% y una supervivencia materna del 100%, con una buena tolerancia.

INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

El farmacéutico, como responsable de compras de medicamentos, solicitó el fármaco al laboratorio. Para ello tuvo que tramitar previamente su solicitud al CatSalut, indicando los datos requeridos, y enviar un justificante de vacunación contra *N. meningitidis* al laboratorio.

Es importante tener en cuenta que, antes de iniciar el tratamiento con eculizumab, es necesario vacunar al paciente frente a *N. meningitidis*, preferentemente con vacunas tetravalentes conjugadas contra los serotipos A, C, Y y W135 y serotipo B. En caso de iniciar el tratamiento antes de obtener respuesta a la vacuna, habrá que hacer profilaxis antibiótica con cefotaxima o ceftriaxona. Esto es imprescindible ya que, debido al mecanismo de acción del fármaco, se inhibe el mecanismo de defensa del sistema inmunitario contra bacterias encapsuladas y, por tanto, el riesgo de sufrir una infección por este tipo de bacterias se encuentra muy aumentado. En la población pediátrica habrá que añadir la vacuna contra *H. influenzae* y neumococo.

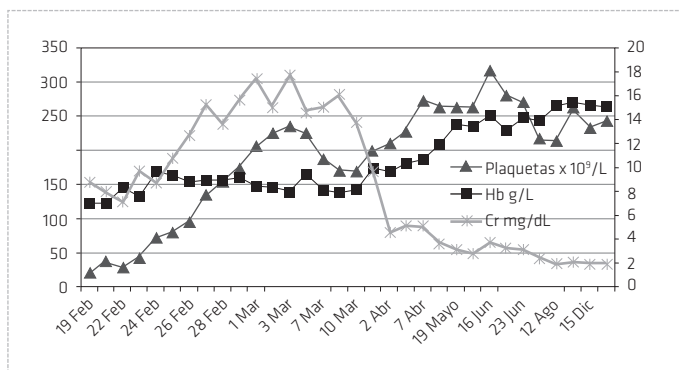


Figura 3. Evolución de los parámetros analíticos del paciente: plaquetas, hemoglobina (Hb) y creatinina (Cr).

Una vez iniciado el tratamiento, el farmacéutico validó la pauta posológica de eculizumab que consiste en una primera fase de 4 semanas con una dosis de 900 mg semanalmente y posteriormente una fase de mantenimiento de 1200 mg cada dos semanas. Si el paciente se encuentra en tratamiento concomitante con plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco, es necesario administrar una dosis adicional de eculizumab. En insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis y en pacientes pediátricos la dosificación es según el peso.

Su administración es por perfusión intravenosa de 25-45 minutos en adultos, debiendo permanecer el paciente en observación durante una hora.

Durante el tratamiento es importante monitorizar la eficacia del mismo, analizando las diferentes pruebas analíticas, detectar posibles signos y síntomas de MAT, además de vigilar la aparición de infecciones como marcador sugestivo de inmunosupresión excesiva. Es por ello que el paciente debe estar bien informado de cuál deberá ser su estilo de vida, una vez iniciado el tratamiento, para evitar en la medida de lo posible el riesgo de sufrir una infección.

Volviendo al caso, en el momento en que el paciente inició el tratamiento con eculizumab, los parámetros analíticos no

mejoraron hasta pasada una semana ya que su eficacia no se ve reflejada inmediatamente. A partir de entonces la función renal mejoró considerablemente y, aunque con niveles de creatininas alrededor de 2 mg/dL, el número de plaquetas aumentó hasta niveles normalizados y la hemoglobina llegó a unos 15 g/L.

Al cabo de unos meses, recibimos los resultados del estudio genético realizado, que concluía que el paciente tiene un cambio en el exón 19 del gen CFH, lo que se traduce en una deficiencia en la proteína FH. Esto supone que la inhibición innata del sistema del complemento no es eficaz y, por lo tanto, este se encuentra sobrepresado, produciendo el SHUa.

DISCUSIÓN DEL CASO

Con este caso clínico se puede ver una visión general de cómo puede afectar el síndrome hemolítico-urémico atípico a un paciente joven, sin antecedente médicos de interés y que debuta de forma muy abrupta.

Se ha podido entender la fisiopatología de la enfermedad, cuáles son las causas de su aparición y cómo se puede diagnosticar, siendo este un punto complicado, ya que muchos de sus síntomas son compartidos con otras entidades.

Hasta hace pocos años, el SHUa era una enfermedad de mal pronóstico, ya que no se disponía de ningún tratamiento dirigido, más allá de terapias de reposición plasmática, y solo se podía tratar al paciente con medidas de soporte para disminuir su sintomatología, técnicas de reposición plasmática o inmunosupresión. Una vez introducido en el arsenal terapéutico el eculizumab, la enfermedad ha cambiado completamente su evolución, permitiendo a los pacientes una mejor calidad de vida y disminuyendo las complicaciones derivadas del síndrome.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de una medicación inmunosupresora, con un riesgo aumentado de producir infecciones y que además presenta un alto impacto económico, motivo por el que algunos clínicos postulan la posibilidad de discontinuar el tratamiento con eculizumab. Esto permitiría un importante ahorro económico (coste de 312.000 euros/paciente

al año aproximadamente), disminuiría el riesgo de infecciones y evitaría el posible desarrollo de anticuerpos contra el fármaco a largo plazo.

De acuerdo con la información disponible hasta el momento, se sabe que, dependiendo de la mutación que afecte el SC, la enfermedad puede tener un buen o mal pronóstico si se discontinúa el tratamiento.

Los factores de mal pronóstico y en los que no se recomienda discontinuar el fármaco a pesar de estar estabilizado el paciente son las mutaciones en CFH (particularmente en los exones 19 y 20). Por otra parte, la presencia de mutaciones en MCP, la homocigosis para la delección CFHR3/R1, los anticuerpos anti-CFH y las mutaciones no identificadas son factores de buen pronóstico y la discontinuación se podría plantear.

Por ello, es fundamental realizar un estudio genético para poder plantear la discontinuación del tratamiento una vez estabilizado el paciente, teniendo en cuenta que aquellos que suspendan el tratamiento necesitan seguir un buen control domiciliario con tiras reactivas de orina para identificar cualquier síntoma sugestivo de reactivación del SHUa, y así reiniciar el tratamiento lo antes posible.

Hasta el momento, todas las recaídas reportadas en la bibliografía se han logrado revertir con éxito con la reintroducción del fármaco. No obstante, son necesarios más estudios genéticos que permitan pronosticar la evolución del paciente tras la discontinuación.

CONCLUSIONES

El SHUa es una MAT ultra rara producida por una desregulación del sistema del complemento con afectación de predominio renal y hematológico.

Su diagnóstico se hace por exclusión de otros fenómenos de MAT y que, antes de la aprobación del eculizumab, se trataba de una enfermedad crónica con altas tasas de recidiva y de muy mal pronóstico, con unas tasas de mortalidad del 5-10% y una pérdida de la función renal de hasta el 50% después de un primer episodio.

El eculizumab ha permitido mejorar el pronóstico del SHUa, suponiendo un avance en el tratamiento de estos pacientes en los que hasta el momento su mortalidad era muy elevada.

Finalmente, hay que tener en cuenta que se trata de un tratamiento crónico que supone un importante impacto económico para la sanidad. Es por ello que se postula la posibilidad de su interrupción de forma individualizada con el fin de disminuir el riesgo de infecciones en el paciente, poderle evitar visitas al hospital cada dos semanas para la administración del fármaco y obtener un ahorro económico para el hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ardisson G, Possenti I, Tel F, Testa S, Salardi S, Ladisa V. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. Vol. 66, American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. United States; 2015. p. 172–3.
2. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología. 2015;5(5):421–47.
3. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood. 2006 Aug 15;108(4):1267–79.
4. Delmas Y, Loirat C, Muus P, Legendre C, Douglas K, Hourmant M, et al. Eculizumab (ECU) in atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) with long disease duration and Chronic Kidney Disease (CKD): Sustained efficacy at 3 years. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A.
5. Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, et al. Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Oct 31.
6. Ficha técnica Soliris® Alexion Pharmaceuticals. Consultada el 11/2016: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf
7. Gaber AO, Loirat C, Greenbaum LA, Babu S, Furman R, Sheerin N, et al. Eculizumab (ECU) maintains efficacy in atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) with progressing Thrombotic Microangiopathy (TMA): 3-year (Yr) update. J Am Soc Nephrol. 2013;24:822A.
8. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2015 Sep 9;373(11):1032–9.
9. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. N Engl J Med. 2013 Jun 5;368(23):2169–81.
10. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct;5(10):1844–59.

11. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*. 2007 Nov;25(11):1256-64.
12. Sahutoglu T, Basturk T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Sevinc M, et al. Can eculizumab be discontinued in aHUS? *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(31):e4330.
13. Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, et al. Disease Recurrence After Early Discontinuation of Eculizumab in a Patient With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome With Complement C3 I1157T Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Apr;38(3):e137-9.
14. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Nov;8(11):643-57.

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: A PROPÓSITO DE CUATRO CASOS

Verónica Aguilera Jiménez, Mar Saavedra Mitjans

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Revisora

Montserrat Masip Torné

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una causa de enfermedad hepática crónica. Es un problema de salud global que afecta a más de 180 millones de personas en todo el mundo⁽¹⁾. Desde 2011, cuando aparecieron los primeros agentes antivirales de acción directa (AAD), el tratamiento de la infección crónica por VHC ha avanzado considerablemente. Estos fármacos han supuesto una gran revolución, debido a su elevada tasa de respuesta viral sostenida (RVS), y a una mejor tolerancia del tratamiento, a diferencia de los tratamientos previos basados en peginterferón (PEGIFN) y ribavirina (RBV). Sin embargo, el coste de las terapias AAD ha tenido un gran impacto en los sistemas de salud. Por todo ello, es muy importante garantizar la máxima efectividad y seguridad del tratamiento.

Al iniciar el tratamiento con AAD, el farmacéutico hospitalario valida la opción terapéutica, confirmando la correcta indicación en función de las características del paciente y comprobando las posibles interacciones con su medicación habitual. El farmacéutico proporciona información al paciente sobre la administración del

medicamento, el manejo de los efectos adversos y comprueba el consumo de otras terapias para valorar potenciales interacciones con los AAD a iniciar.

CASO 1

Paciente de 53 años, diagnosticado de VHC, genotipo 1a, cirrosis, *naïve*, ex-usuario de drogas por vía parenteral (UDVP) y enolismo crónico. Coinfectado VIH/VHC en tratamiento con emtricitabina/tenofovir disoproxilo + raltegravir, con buena adherencia al tratamiento y buena respuesta viral e inmunológica.

1. En este caso, se plantean dos cuestiones: ¿Qué opciones de tratamiento con AAD tiene disponibles?
2. ¿Es candidato a tratamiento a pesar del enolismo crónico activo?

DESARROLLO DEL CASO

En Europa, aproximadamente el 25% de los pacientes con VIH están coinfectados con el VHC⁽¹⁾. Según las recomendaciones de la European Association for the Study of the Liver (EASL) para el tratamiento de la Hepatitis C del 2016, *el tratamiento para la hepatitis C en pacientes infectados con VIH es igual a los pacientes con mono infección por VHC (evidencia A1)*. Los estudios ASTRAL-5 ó CEDGE-COINFECTION confirman que se pueden tratar de la misma forma a esta población de pacientes sin comprometer la eficacia del tratamiento⁽¹⁾.

Sin embargo, las posibles interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales (ARV) y los AAD implican la necesidad de una cuidadosa selección del tratamiento contra el VHC. En un estudio realizado en pacientes coinfectados⁽²⁾, se describió la necesidad de cambiar de ARV, de manera previa al inicio del tratamiento con AAD, debido a potenciales interacciones en el 36% de los pacientes coinfectados. El farmacéutico tiene un papel relevante en la identificación de posibles interacciones con los ARV activos del paciente. Las recomendaciones de la EASL del 2016 incluyen tablas informativas con las posibles interacciones entre los AAD y los ARV más comunes según la base de datos de la University of Liverpool.

1. Por lo tanto, se pueden considerar las mismas opciones de tratamiento con AAD que un paciente mono infectado con VHC.

Como se ha comentado, el paciente es consumidor de alcohol crónico y activo. Se plantea si este antecedente podría contraindicar el tratamiento con los AAD.

Anteriormente, los pacientes con enolismo crónico activo no se consideraban candidatos a tratamiento del VHC.

Actualmente, la guía de la EASL del 2016 recomienda que se aconseje suspender o reducir el consumo de alcohol en los pacientes consumidores crónicos (A1). Si no fuera posible, se recomienda un control estrecho del paciente ya que es una población propensa a ser menos adherente al tratamiento.

Debido a que este grupo habitualmente se excluye de los ensayos clínicos, no existe la información suficiente sobre el potencial impacto del consumo de alcohol en pacientes en tratamiento con AAD. Existen estudios prospectivos⁽³⁾ que confirman que el uso concomitante de alcohol con los AAD no representa ningún impacto en la RVS. A pesar de ello, sí que existe evidencia sobre la adherencia al tratamiento de los pacientes con enolismo. Estos pacientes tienden a mostrar menor adherencia al tratamiento y por lo tanto requieren que en la visita de inicio se insista en este aspecto para potenciar la adherencia a los AAD. El seguimiento de estos pacientes debe ser más estrecho para así poder detectar a tiempo cualquier dificultad o incidencia en el tratamiento.

2. Se puede concluir entonces, que un paciente con enolismo crónico también es candidato a tratamiento con AAD, siempre y cuando se tenga presente el riesgo potencial de menor adherencia y la necesidad de dar soporte en este aspecto.

Como opciones de tratamiento en un paciente *naïve* con VHC genotipo 1a y cirrosis se consideran: sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV), SOF /velpatasvir (VLP), ombitasvir (OBV)/paritaprevir (PTV)/ritonavir (RTV) + dasabuvir (DSV), grazoprevir (GZR)/elbasvir (EBR), SOF /daclatasvir (DCV).

En este caso, el paciente inició tratamiento con SOF /LDV durante 12 semanas.

CASO 2

Paciente de 63 años, diagnosticado de VHC, genotipo 4, grado de fibrosis F3, enfermedad renal crónica (ERC) grado IV, en hemodiálisis (HD) cada lunes, miércoles y viernes desde enero 2014 por rechazo de injerto post trasplante de riñón en abril del 2013. Pendiente de valorar nuevo trasplante.

1. ¿Se deben de ajustar los AAD por función renal o en HD?
2. ¿Cuándo es mejor iniciar el tratamiento para la hepatitis?

DESARROLLO DEL CASO

Los pacientes sometidos a HD, presentan una prevalencia al VHC del 1,9%-84,6%, dependiendo del país, debido a la exposición percutánea a sangre contaminada inaparente⁽⁴⁾. En nuestro entorno, durante el periodo 1997-2001, se estimó una prevalencia de la infección en HD del 22%⁽⁵⁾, mientras que el periodo 2010-2011 había disminuido hasta el 5,6%⁽⁶⁾.

Las recomendaciones de la EASL del 2016 se posicionan respecto a estos tipos de pacientes. Primeramente, se clasifican en dos grupos: pacientes con un filtrado glomerular > 30 mL/min (insuficiencia renal leve-moderada) y < 30 mL/min (insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal en HD). Los pacientes que se encuentren en el primer grupo se tratarán de la misma forma que los pacientes sin alteraciones en la función renal. ***No se deberán realizar ajustes de dosis, pero se deberá monitorizar de forma estrecha la función renal por si ésta se deteriora (evidencia A1).***

En cambio, si el paciente presenta una insuficiencia renal severa, o enfermedad renal terminal en HD ***se aconseja intentar evitar sofosbuvir ya que se elimina principalmente por vía renal.*** Su seguridad no ha sido evaluada en estos grupos de pacientes y no se ha establecido la dosis adecuada.

Si no existe otra alternativa libre de sofosbuvir, se deberá monitorizar estrechamente al paciente durante el tratamiento (evidencia B1).

Otro fármaco a tener en cuenta es la ribavirina. ***Se debe tener especial precaución con este fármaco en pacientes con < 30 mL/min o enfermedad renal terminal en HD debido a que puede***

Tabla I. Recomendaciones para pacientes con < 30 mL/min o enfermedad renal terminal en HD

Genotipo 1a	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir durante 12 semanas con ribavirina diaria*	Grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas + ribavirina diaria*
Genotipo 1b	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir durante 12 semanas sin ribavirina	Grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas sin ribavirina
Genotipo 4	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir durante 12 semanas con ribavirina diaria*	Grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas sin ribavirina.
Genotipo 2	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir durante 12 semanas con ribavirina diaria	Grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas + ribavirina diaria*
Necesidad urgente	Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina.	Sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas sin ribavirina.
Genotipo 1a	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir durante 12 semanas con ribavirina diaria*	Grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas + ribavirina diaria*
Genotipo 3	Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas con ribavirina diaria*	Sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas + ribavirina diaria*

**Pacientes con cirrosis, y aquellos que presenten alguna contraindicación o no toleren ribavirina, se pueden beneficiar de estos tratamientos durante 24 semanas, pero sin ribavirina.*

aumentar el riesgo de toxicidad hematológica. Se recomienda ajustar a pautas de 200 mg/24 h o administrarlo a días alternos y en el caso de pacientes en HD administrarlo tres veces por semana post sesión de HD.

La tabla I muestra las opciones terapéuticas para tratar el VHC en pacientes con < 30 mL/min o enfermedad renal terminal en HD⁽¹⁾.

1. Por lo tanto, en nuestro caso, al tratarse de un paciente naíve con VHC genotipo 4 y grado de fibrosis F3, con enfermedad renal terminal en HD sin criterios de tratamiento urgente, una

opción adecuada podría ser ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV 200 mg L-X-V durante 12 semanas.

Sobre cuándo debe iniciarse el tratamiento, la Guía de la EASL recomienda *empezar el tratamiento después del trasplante, siempre y cuando se estime que el paciente tendrá una esperanza de vida superior a un año (evidencia A1)*. Hasta ahora, ningún inmunosupresor ha demostrado que necesite un ajuste de dosis cuando se administra de manera concomitante con un AAD, a excepción del everolimus (evidencia B1).

2. El paciente de nuestro caso no tiene criterios de tratamiento urgente como pueden ser la presencia de manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes o la cirrosis descompensada y se decide no tratar por el momento.

CASO 3

Paciente de 49 años, diagnosticada de VHC, genotipo 3, grado de fibrosis F0/F1. Ingresa por vasculitis crioglobulinémica. Se pretende iniciar el tratamiento con AAD.

1. ¿Cómo se tratan las manifestaciones extrahepáticas?
2. ¿Qué tratamiento es el más idóneo y cuándo debe iniciarse?

DESARROLLO DEL CASO

EL VHC se caracteriza fundamentalmente por su hepatotropismo, es decir, por su afinidad por el hígado y por su capacidad para producir hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Además, puede ocasionar diversas manifestaciones clínicas extrahepáticas como la crioglobulinemia (CGM) mixta, el linfoma no Hodgkin, la glomerulonefritis y la resistencia a la insulina. Muchas de ellas están relacionadas con alteraciones inmunológicas basadas en mecanismos autoinmunes y linfoproliferativos. Estas manifestaciones son más frecuentes en mujeres de edad avanzada y es independiente del grado de fibrosis del paciente.

La CGM es un trastorno de las inmunoglobulinas consistente en la precipitación de estas proteínas en el suero a temperaturas inferiores a los 37°C. Se detectan crioglobulinas en el 40%-50% de los pacientes con infección por el VHC, pero sólo un 2%-5%

presentan manifestaciones clínicas. La CGM por VHC es más frecuente en los pacientes de mayor edad, en casos de infección prolongada y en los que sufren cirrosis. Es la manifestación extrahepática más frecuente de la infección por VHC⁽⁷⁾.

1. Debido a la naturaleza autoinmune de la crioglobulinemia, su tratamiento se basa en fármacos inmunosupresores como son rituximab, corticosteroides y ciclosporina, asociando frecuentemente la plasmaféresis. En la paciente de nuestro caso, se inicia tratamiento con metilprednisolona 20 mg/12h durante 3 días y rituximab 375 mg/m² semanal durante 4 semanas.

Todos los pacientes naïve o con fracaso a tratamiento previo, con enfermedad hepática crónica estable o decompensada debido al VHC deben ser considerados para iniciar terapia (A1).

Además, se debe iniciar tratamiento de forma temprana en pacientes con (A1):

- Fibrosis avanzada (METAVIR score F2, F3 o F4).
- Cirrosis descompensada (Child-Pugh B or C).
- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes.
- Pacientes con recurrencia post-trasplante.
- Pacientes con riesgo de transmisión (hombres que tienen sexo con hombres, UDVP, mujeres con deseo de gestación y pacientes en HD).

2. Por lo tanto, la paciente de nuestro caso tiene indicación para iniciar el tratamiento de forma temprana.

Cabe recordar que el genotipo 3, presenta unas características particulares ya que puede alterar el metabolismo lipídico, producir resistencia a la insulina y esteatosis hepática. Existe una progresión más rápida a cirrosis hepática y una mayor incidencia de hepatocarcinoma^(8,9). En pacientes con cirrosis hepática y fracaso previo a PEGIFN presentan altas tasas de recidiva y, en general, precisan tratamientos prolongados.

CASO 4

Paciente de 55 años, diagnosticado en el 2010 de hepatitis C, genotipo 1b, grado de fibrosis F4. Fracaso previo a PEGIFN + SOF + RBV. Acude a farmacia ambulatoria para inicio de tratamiento

con OBV/PTV/RTV+ DSV + RBV. Refiere tomar cardo mariano en cápsulas y cúrcuma en polvo de forma habitual.

1. ¿Qué debemos tener en cuenta cuando ha habido fracaso previo a AAD? ¿Es el tratamiento correcto?
2. ¿Qué recomendaciones debemos proporcionar sobre las terapias alternativas?

DESARROLLO DEL CASO

En este caso, el paciente ya había realizado tratamiento previo con AAD sin obtener la RVS, y se debe tener en cuenta este aspecto en el momento de la validación del tratamiento. Existe cierto riesgo de que el paciente haya adquirido resistencias a algún AAD. Se plantearía si se debe hacer un test de resistencias a todos los pacientes que han realizado tratamiento previo con AAD.

Debido a que existen pocos laboratorios que puedan determinar las resistencias a los AAD, no se dispone de tests estándar y no se ha consensuado cuáles son las pruebas a realizar y su interpretación, ***no se recomienda comprobar de forma rutinaria las resistencias previamente al inicio del AAD (evidencia B1)***. Se han registrado resistencias relevantes para los NS5A: ledipasvir y elbasvir en genotipo 1a y 3. Actualmente se conoce que el tratamiento con SOF + PEGIFN+RBV solamente alcanzaba tasas de RVS aproximadas de un 83-86%⁽¹⁾.

Las recomendaciones de la EASL del 2016 incluyen unas tablas con los tratamientos disponibles para pacientes con fracaso previo a algún AAD. En el paciente de nuestro caso, los tratamientos disponibles con fracaso previo a SOF + PEGIFN + RBV, genotipo 1b y grado de fibrosis F4 son: SOF+LDV+RBV, SOF+VLP+RBV, OBV/PTV/RTV + DSV+RBV, EBR/GZR+RBV, SOF/DCV+RBV todos ellos con una duración de 24 semanas.

Próximamente se comercializará SOF+VEL+voxilaprevir (VOX), combinación pangenotípica que será de utilidad como terapia de rescate en pacientes con fracaso previo a tratamientos con AAD.

1. En nuestro caso el tratamiento que se decide iniciar es correcto. ¿Y cómo debemos actuar cuándo un paciente utiliza de forma concomitante terapias alternativas?

Las plantas medicinales contienen sustancias farmacológicamente activas que pueden interactuar potencialmente con otros fármacos, así como producir hepatotoxicidad⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, se debe tener precaución al comenzar cualquier tratamiento farmacológico. El farmacéutico hospitalario debe preguntar al paciente si está tomando alguna terapia alternativa, y mediante fuentes fiables, se debe valorar si estas terapias deben retirarse o, por el contrario, pueden mantenerse.

En este caso, el paciente toma cúrcuma (*Curcuma longa*) y cardo mariano (*Silybum marianum*). Con ayuda de bases como la web del Memorial Sloan Kettering Cancer Center "About Herbs, Botanicals & Other Products", "Natural Standard and Natural Comprehensive Database" y el libro "Stockley's Herbal Medicines Interactions" se comprueba que la cúrcuma es inhibidora del CYP3A4 y la pg-p y el cardo es inhibidor del CYP3A4, UGT1A1 y OATP. En cuanto al tratamiento a iniciar, RTV es inhibidor potente del CYP3A4 y del UGT1A1, PTV es inhibidor del OATP1B y UGT1A1, OBV es inhibidor del UGT1A1 y DSV es sustrato del CYP3A4 e inhibidor del UGT1A1. Como se puede observar, existe riesgo potencial de aumento de las concentraciones de todos los AADs.

2. Por lo tanto, recomendamos al paciente que suspenda ambos productos de forma preventiva hasta completar el tratamiento contra el VHC.

CONCLUSIONES

El objetivo del tratamiento de la hepatitis C crónica es obtener la RVS, evitando así las complicaciones de la infección crónica por este virus. Los AAD han simplificado el tratamiento del VHC, caracterizándose por ser fármacos de administración oral, con menos efectos adversos y con una duración más corta que los tratamientos basados en PEGIFN. Es importante seleccionar la opción terapéutica más adecuada para cada paciente en función de sus características.

Se debe hacer especial hincapié en la adecuada adherencia al tratamiento. El farmacéutico hospitalario tiene un papel relevante en la proporción de información sobre la administración y el manejo de los efectos adversos y en comprobar la presencia de

interacciones potenciales entre el AAD, la medicación habitual y las posibles terapias alternativas activas, así como de remarcar la importancia de una correcta adherencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
2. Saavedra Mitjans M et al. Changes in antiretroviral treatment due to interactions in co-infected patients who initiate treatment for chronic hepatitis C virus. 45th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Oslo, Noruega. 2016.
3. Bhipinder S et al. Alcohol Use and Treatment of Hepatitis C Virus: Results of a National Multicenter Study. *Gastroenterology* 2006; 130:1607-1616.
4. Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM and Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. *Am J Nephrol*. 2008; 28:628-40.
5. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. 2004; 65:2335-42.
6. García-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Barril-Cuadrado G and Grupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de N. SHECTS multi-centre Spanish study: liver situation of patients with chronic hepatitis from HCV on renal replacement therapy with haemodialysis. *Nefrología*. 2013; 33:188-95.
7. Mínguez Vega M, Panadero Tendero G. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. Capítulo 17: Crioglobulinemia. Unidad de Reumatología. Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante.
8. Bochud P, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Mullhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009; 51:655-66.
9. Larsen C, Bousquet V, Delarocque E, Pioche C, Roudot F, Desenclos JC. Hepatitis C virus genotype 3 and the risk of severe liver disease in a large population of drug users in France. *J Med Virol*. 2010; 82:1647-54.
10. Rabe C, Musch A, Schirmacher P, Kruis W, Hoffmann R. Acute hepatitis induced by an aloe vera preparation: A case report. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 303-4.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Clara Salom Garrigues, Xavier Sánchez Fresquet
Hospital de Igualada (Consorti Sanitari de l'Anoia), Barcelona

Revisora

Alexandra Retamero Delgado
Hospital de Igualada (Consorti Sanitari de l'Anoia), Barcelona

INTRODUCCIÓN

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad reumática inflamatoria de evolución crónica que afecta a las articulaciones vertebrales y sacroilíacas. Aparece entre los 20 y 30 años de edad y es más frecuente en hombres. En Europa afecta entre 1,30-1,56 millones de personas. La incidencia en España es de 8 casos/100.000 habitantes.

Su etiología es desconocida aunque se sabe que hay una predisposición genética asociada a HLA-B27. Menos del 10% de los pacientes con dicho marcador positivo presentan la enfermedad y más del 90% de aquellos con EA son HLA-27 positivos. Los factores de riesgo asociados son una historia familiar, HLA-B27 y el sexo masculino. Esta enfermedad cursa con dolor vertebral, sobretodo lumbar que se irradia hacia las nalgas, con exacerbación por la noche y rigidez matutina.

Para realizar el seguimiento de la enfermedad se dispone de una serie de herramientas:

1) El índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) es un instrumento válido, fiable y factible para aplicar en la práctica clínica diaria, en los estudios de investigación o para valorar la respuesta a los fármacos. Incluye los siguientes dominios:

- Fatiga o cansancio.

- Dolor vertebral.
- Dolor o tumefacción en las articulaciones periféricas.
- Dolor entesopático.
- Gravedad y duración de la rigidez matutina.

2) El test de Schöber valora la limitación de la movilidad lumbar.

3) La expansión torácica valora la movilidad dorsal.

La respuesta al tratamiento se valora 4 semanas después de iniciar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o 12 semanas en el caso de biológicos. Se considera una buena respuesta al tratamiento una disminución del 50% del BASDAI, del número de articulaciones inflamadas y de la valoración global de la enfermedad por parte del médico y del enfermo o bien alcanzar el objetivo terapéutico (índice de BASDAI y valoración global por parte del médico y del enfermo <4). En caso contrario se recomienda cambiar de tratamiento.

Hombre de 45 años natural de Bulgaria diagnosticado el 2014 de EA. Como antecedentes presenta hipertensión en tratamiento médico con lisinopril/hidroclorotiazida, trastorno de ansiedad no especificado, sin tratamiento y consumo de tabaco. El motivo de la derivación a reumatología es una historia de 8 años de raquialgia inflamatoria con dificultad respiratoria, rigidez matutina prolongada y artralgiás en caderas y segunda articulación metacarpofalángica izquierda. Durante el seguimiento realizado por atención primaria, recibió tratamientos con prednisona, aceclofenaco, diclofenaco y piroxicam sin mejora clínica.

NOTAS SOAP (Tabla I)

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 1:

Sintomatología no controlada

Subjetivo

- Dolor y rigidez matutina.
- Dolor a la palpación.
- BASDAI 3,7.
- EVA (Escala Visual Analógica) 10 .

Tabla I. Notas SOAP. Problemas farmacoterapéuticos identificados

1. Sintomatología no controlada
2. Cumplimiento de criterios para ser candidato a tratamiento biológico
3. Selección del tratamiento biológico más adecuado
4. Seguimiento del tratamiento biológico

Objetivo

- Proteína C reactiva (PCR): 10 mg/L (< 3 mg/L).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): 20 mm/h (< 15 mm/h).
- Schöber lumbar 1 cm (> 5 cm), expansión torácica 3 cm (> 5 cm).
- Radiografía que muestra sacroileítis grado IV y columna en caña de bambú.
- Resonancia magnética nuclear que no se puede realizar debido a la cifosis y la rigidez del paciente.

Análisis

Según las guías de la Sociedad Española de Reumatología, como estrategia inicial se recomiendan medidas no farmacológicas como ejercicios aeróbicos preferentemente supervisados en grupo. Cuando estas medidas no son suficientes, los AINEs son el tratamiento de elección. Consiguen disminuir e incluso, suprimir la inflamación articular, aliviando de esta manera el dolor, permitiendo un adecuado reposo nocturno y reduciendo la rigidez matutina. Debido a que son fármacos nefro y hepatotóxicos se deberá monitorizar la función renal (creatinina y urea) y hepática (bilirubina y enzimas hepáticas) durante el tratamiento además de controlar las tensiones arteriales.

El tabaquismo activo se asocia de forma independiente con la progresión radiográfica espinal y mayor inflamación axial en la resonancia, aparición más temprana de dolor lumbar inflamatorio, peor capacidad funcional y calidad de vida en los pacientes con EA. Por lo que se recomienda abandonar el consumo de tabaco.

Por otro lado, se deberá realizar un seguimiento de los reactivos de fase aguda (VSG y PCR), de BASDAI, radiografías de columna y articulaciones sacroilíacas y exploración física periódicas para controlar la evolución de la enfermedad y valorar la respuesta del tratamiento.

Plan

- Se recomienda practicar natación y tratamiento con AINEs.
- Deshabitación tabáquica.
- Seguimiento analítico del tratamiento con AINEs y de la propia enfermedad.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 2: *Cumplimiento de criterios para ser candidato a tratamiento biológico*

Subjetivo

- Dolor nocturno y rigidez matutina.
- Dolor a la palpación.
- BASDAI 7,4.
- EVA 10.
- Maniobras sacroilíacas positivas.

Objetivo

- VSG 20 mm/h.
- PCR 10 mg/L.
- Hemograma normal.
- Función renal y hepática normal.

Análisis

Paciente que no responde a las medidas no farmacológicas y recibe tratamiento con dos AINEs (etoricoxib e indometacina) a la dosis máxima tolerada, pero continúa con dolor y rigidez importantes, que limitan su calidad de vida. La Sociedad Española de Reumatología recomienda plantear el tratamiento con terapias biológicas en pacientes que hayan fracasado a la terapia convencional, es decir, que no hayan respondido a dos o más AINEs de eficacia demostrada durante un período mínimo de dos meses

y a la dosis máxima indicada o tolerada. En las espondiloartritis axiales, como es el caso de la EA, los fármacos inmunomoduladores convencionales, como el metotrexato y la leflunomida, no han demostrado beneficio clínico.

Para poder iniciar un tratamiento con un fármaco biológico, se deben de cumplir una serie de requerimientos, que se engloban dentro del “protocolo de biológicos”:

- Serologías negativas para virus.
- Ausencia de infección activa, tuberculosis latente, enfermedad desmielinizante, neoplasia activa o insuficiencia cardíaca.
- Radiografía de tórax normal.

Plan

- Continuar con las medidas no farmacológicas y AINEs.
- Comprobación de los requisitos para ser candidato a recibir tratamiento biológico.
- Selección del fármaco biológico más adecuado.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 3:

Selección del tratamiento biológico más adecuado

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Cumplimiento del protocolo de biológicos.

Análisis

Para la prescripción de un fármaco biológico es necesario considerar: edad, tratamiento anterior, preferencias del paciente, tolerancia, efectos secundarios, presencia de enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria intestinal o uveítis), posibilidad de embarazo y criterios de coste-efectividad.

Así, de acuerdo con las características y preferencias del paciente se decide iniciar tratamiento con adalimumab. Este es un anticuerpo anti-TNF plenamente humano. La administración es subcutánea, 40 mg cada 2 semanas. Los fármacos subcutáneos son más ade-

cuados en personas jóvenes y cumplidoras ya que pueden administrársela cómodamente en casa. Y dentro de los subcutáneos esta sería la alternativa de inicio más apropiada por su larga experiencia de uso, la posología quincenal y la relación coste/efectividad.

Sobre todo durante el inicio del tratamiento, se pueden presentar reacciones locales asociadas a la administración subcutánea. Estas reacciones suponen un 20-30% de las retiradas, sobre todo por adalimumab. Recientemente se ha comercializado una nueva presentación con la mitad de volumen, con la que cabría esperar una menor probabilidad de reacciones a la administración. Las alternativas podrían ser certolizumab, infliximab o golimumab que presenten reacciones locales en menos del 5% de los pacientes y estas serían más leves.

También es necesario asegurar que los pacientes dejen de fumar, ya que estudios recientes han demostrado una menor respuesta a los anti-TNF en los enfermos fumadores.

Otras recomendaciones importantes que se dan en pacientes que reciben tratamientos biológicos son:

- Evitar el contacto con personas con enfermedades contagiosas.
- Evitar el consumo de productos lácteos no pasteurizados.
- Ir a urgencias o atención primaria en caso de fiebre de más de 48 horas de evolución sin causa aparente y en estos casos no administrarse el biológico.
- Las úlceras y heridas en la piel se deberán someter a estrecha vigilancia médica.
- Conservación en nevera. Frente a cualquier cambio de temperatura, avisar al farmacéutico.
- Informar al reumatólogo ante cualquier nuevo diagnóstico.
- Valorar medidas habituales y necesidad de vacunas en caso de viajar a alguna área de riesgo de enfermedades infecciosas tropicales.
- Parar el tratamiento antes y después de una intervención quirúrgica mayor e informar al médico en caso de realización de procedimientos con riesgo de infección.

Plan terapéutico

- Iniciar tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas.

- Reintroducir indometacina como tratamiento puntual en caso de dolor.
- Remarcar la importancia de abandonar el consumo de tabaco.

PROBLEMA FARMACOTERAPÉUTICO 4:

Seguimiento del tratamiento biológico

Subjetivo

- Paciente refiere gran mejoría.
- BASDAI: 1,6.
- EVA: 1,5.

Objetivo

- PCR 2,51 mg/L.
- VSG 8 mm/h.
- Hemograma normal.
- Función renal y hepática normal.

Análisis

El paciente inicia tratamiento con adalimumab. El día de inicio el paciente se visita con una enfermera especializada en tratamientos biológicos para recibir educación sanitaria relacionada con la administración y efectos adversos. Además, también se insiste en los motivos de interrupción de la medicación. El servicio de farmacia refuerza toda esta información en cada dispensación.

Después de dos meses de tratamiento, el paciente evidencia una mejora subjetiva y objetiva. La tolerancia al fármaco es buena, sin reacciones locales relacionadas con la administración ni efectos adversos.

Plan

- Monitorización de la tolerancia al fármaco.
- Seguimiento clínico y analítico de la patología para evaluar la efectividad del tratamiento.
- De forma anual, se entrega un recordatorio por escrito con medidas a adoptar para la prevención de infecciones en pacientes con tratamiento biológico.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este caso describe el seguimiento de un paciente con EA, desde el diagnóstico y las medidas iniciales, como el tratamiento no farmacológico o los AINEs, hasta la instauración de la terapia biológica, cuando las medidas iniciales ya no son efectivas.

Durante la preparación del caso se han encontrado algunas limitaciones. En primer lugar, la falta de información sobre la historia clínica (síntomas, tratamiento y respuesta a éste) antes de la derivación a reumatología. En segundo lugar, la demora de 8 años en el diagnóstico, cuando ya el paciente tiene una enfermedad avanzada, a pesar de que las guías recomiendan el diagnóstico precoz de la EA con el fin de retrasar su evolución. Probablemente por eso, el tratamiento convencional de inicio ya no le es efectivo y se tiene que recurrir a la terapia biológica.

Dos meses después del inicio de adalimumab, el paciente presenta una gran mejora, con una disminución del EVA hasta 1,5, BASDAI de 1,6 y VSG de 8 mm/h. Se continuará realizando control clínico y analítico estricto de la respuesta y tolerancia al tratamiento, reforzando la educación sanitaria al paciente acerca de las recomendaciones en caso de infección o intervención quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53:650.
2. Gratacòs J. Teràpia biològica a l'artritis crònica. Societat de Reumatologia. Document de consens. 2013.
3. Cañete JD. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. 2015.
4. Kroon FP, Van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, Van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; Jul 17 (7).
5. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun; 75(6):1152-60.
6. Landewé RBM. Conventional DMARDs in axial spondyloarthritis: wishful – rather than rational – thinking! *Ann Rheum Dis*. June 2015; 74(6):951-4 .
7. Heijde D Van Der, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years : long-term results from the ATLAS trial. 2009; 922-9.

8. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum.* 2005; 53:856.
9. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012; 71(6):809-16.
10. Mathey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship between smoking and patient-reported measures of disease outcome in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology.* 2011; 38(12):2608-15.



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



COL·LEGI DE
FARMACÈUTICS
DE BARCELONA

AstraZeneca 